

**(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)**

**(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle**
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
25 juillet 2002 (25.07.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 02/057223 A2

(51) Classification internationale des brevets⁷ : **C07D**

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR02/00147

(22) Date de dépôt international :
16 janvier 2002 (16.01.2002)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
01/00638 18 janvier 2001 (18.01.2001) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : **LES LABORATOIRES SERVIER** [FR/FR]; 22 rue Garnier, F-92200 Neuilly-sur-Seine (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **CASARA, Patrick** [FR/FR]; 740, chemin Pré Seigneur, F-78670 Villennes sur Seine (FR). **LE DIGUARHER, Thierry** [FR/FR]; 2, rue Jean de la Fontaine, F-92500 Rueil Malmaison (FR). **DOREY, Gilbert** [FR/FR]; 21, avenue du Maréchal Douglas Haig, F-78000 Versailles (FR). **HICKMAN, John** [GB/FR]; 136, rue de Tocqueville, F-75017 Paris (FR). **PIERRE, Alain** [FR/FR]; 9, chemin des Bois Janeaudes, F-78580 Les Alluets le Roi (FR). **TUCKER, Gordon** [FR/FR]; 112 bis, rue Cardinet, F-75017 Paris (FR). **GUILBAUD, Nicolas** [FR/FR]; 21, route des

Puits, F-78170 La Celle Saint Cloud (FR). **ORTUNO, Jean-Claude** [FR/FR]; 5, avenue Marcel Hirbec, F-78380 Bois D'Arcy (FR). **FAUCHERE, Jean-Luc** [CH/FR]; 13, rue d'Orléans, F-92210 Saint-Cloud (FR).

(74) Représentant commun : **LES LABORATOIRES SERVIER**; Direction Brevets, 1, rue Carle Hébert, F-92415 Courbevoie Cedex (FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).

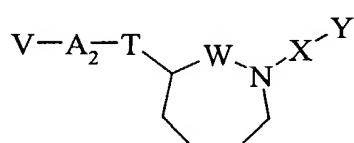
Publiée :

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: NOVEL AZEPANE COMPOUNDS, PREPARATION METHOD THEREFOR AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAID COMPOUNDS

(54) Titre : NOUVEAUX COMPOSÉS AZEPANE, LEUR PROCÉDÉ DE PRÉPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT



(57) Abstract: A compound having formula (I), wherein X denotes an alkylene group or chain, CO, S(O)_n, -S(O)_n-A₁-, -CO-A₁-, -A₁-S(O)_n-A₁' or A₁-CO-A₁'-; Y denotes a substituted or non-substituted aryl, heteroaryl, cycloalkyl or heterocyclalkyl group; W denotes a CO or CH₂ group; T denotes a N(R₁)- or N(R₁)CO- group; V denotes a hydrogen atom or a substituted or non-substituted aryl or heteroaryl group; A₂ denotes a [C(R₂)(R'₂)]_p group; R₁ and R₂ are as defined in the description.

Medicaments.

(57) Abrégé : Composé de formule (I): dans laquelle: - X représente une liaison ou un groupement alkylène, CO, S(O)_n, -S(O)_n-A₁-, -CO-A₁-, -A₁-S(O)_n-A₁'-, ou -A₁-CO-A₁'-, - Y représente un groupement aryle, hétéroaryle, cycloalkyle ou hétérocyclalkyle, non substitués ou substitués, - W représente un groupement CO ou CH₂, - T représente un groupement -N(R₁)- ou -N(R₁)CO-, - V représente un atome d'hydrogène ou un groupement aryle ou hétéroaryle non substitués ou substitués, - A₂ représente un groupement [C(R₂)(R'₂)]_p, - R₁ et R₂ sont tels que définis dans la description.

WO 02/057223 A2

**NOUVEAUX COMPOSES AZEPANE,
LEUR PROCEDE DE PREPARATION
ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT**

La présente invention concerne de nouveaux composés azépane, leur procédé de 5 préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

Les composés de l'invention sont utiles comme inhibiteurs de farnésyltransférase.

De nombreuses protéines subissent des altérations post-traductionnelles qui altèrent leur localisation et leur fonction. En particulier, des modifications de type lipidique permettent l'ancrage dans la membrane plasmique de certaines protéines inactives sous leur forme 10 libre, une étape cruciale pour assurer leur fonction. C'est le cas de la prénylation (*Curr. Opin. Cell. Biol.*, 4, 1992, 1008-1016) qui est catalysée par plusieurs enzymes: la farnésyltransférase (FTase) et les deux géranylgeranyltransférases (GGTase-I et 15 GGTase-II) qui accrochent un groupe prényl à 15 (*trans,trans*-farnésyl) ou 20 carbones (all-*trans*-géranylgeranyl) sur la partie carboxyterminale des protéines substrats (*J. Biol. Chem.*, 271, 1996, 5289-5292 ; *Curr. Opin. Struct. Biol.*, 7, 1997, 873-880). La FTase catalyse ce transfert à partir de farnésyl pyrophosphate pour former un lien thioéther sur la cystéine de la séquence tétrapeptidique terminale consensus CA₁A₂X retrouvée sur les 20 substrats protéines, où C désigne la cystéine, A₁ et A₂ un acide aminé aliphatique et X une sérine, une alanine ou une méthionine. La GGTase-I utilise du géranylgeranyl pyrophosphate comme substrat donneur pour effectuer un transfert similaire, mais cette fois la séquence consensus CAAX se termine par une leucine ou une phénylalanine. Ces 25 deux enzymes hétérodimériques partagent une sous-unité alpha de 48 kDa, et possèdent deux chaînes bêta distinctes, quoique présentant 30% d'homologie de séquence en acides aminés. La GGTase-II agit sur des séquences terminales de types XXCC et XCXC et possède des sous-unités alpha et bêta différentes de celles des enzymes précédentes.

L'intérêt d'inhiber une de ces enzymes, la FTase a pour origine l'implication de l'oncogène prénylé Ras dans la progression tumorale (*Annu. Rev. Biochem.*, 56, 1987,

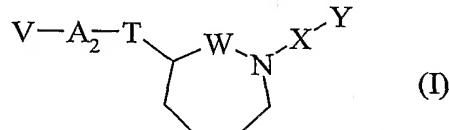
779-827). Les protéines Ras existent sous quatre formes majoritaires, Harvey ou H-Ras, N-Ras et Kirsten ou K-Ras A et B. Ces protéines sont exprimées sous une forme mutée dans au moins un quart des cancers avec une incidence encore plus forte pour certains types histologiques de tumeurs et selon la forme de Ras. Par exemple, des mutations de K-Ras B sont retrouvées dans 80 à 90% des carcinomes pancréatiques et 30 à 60% des cancers du côlon (*Int. J. Oncol.*, 7, 1995, 413-421). De nombreuses données précliniques ont démontré le rôle de cet oncogène dans la progression tumorale, plus particulièrement dans les phénomènes de croissance cellulaire. Il s'agit d'un lien essentiel dans la transmission des signaux extracellulaires - comme ceux activés par les facteurs de croissance - vers diverses kinases cytosoliques puis vers le noyau, pour une intégration en terme de prolifération, mort cellulaire et survie cellulaire (*Cancer Met. Rev.*, 13, 1994, 67-89 ; *Curr. Opin. Genetics & Develop.*, 8, 1998, 49-54 ; *J. Biol. Chem.* 273, 1998, 19925-19928), ou de régulation avec l'environnement tumoral - angiogenèse en particulier (*Cancer Res.*, 55, 1995, 4575-4580).

La recherche d'inhibiteurs de la FTase présente donc un intérêt majeur en oncologie (*Curr. Opin. Chem. Biol.*, 2, 1998, 40-48). Comme 0.5% des protéines animales sont vraisemblablement prénylées et en majorité géranylgeranylées, des inhibiteurs spécifiques de la FTase par rapport aux GGTases, et plus particulièrement la GGTase-I, proche en structure de la FTase, sont d'un intérêt majeur. Les premiers travaux avec de tels inhibiteurs, des analogues peptidomimétiques de la séquence consensus de farnésylation, et les suivants avec des molécules issues de criblage de chimiothèques ont validé cette stratégie antitumorale lors d'expérimentations *in vitro* et chez l'animal (*Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 37, 1997, 143-166 ; *Biochim. Biophys. Acta*, 1423, 1999, C19-C30 ; *Cancer Res.*, 58, 1998, 4947-4956). Des fibroblastes spécialement transfectés avec le gène de la protéine H-Ras mutée et implantés chez l'animal développent une masse tumorale dont la croissance est diminuée en fonction de la dose d'inhibiteur de FTase reçue par l'animal. Pour des animaux transgéniques qui expriment une forme mutée de H-Ras sous le contrôle d'un promoteur approprié assurant l'apparition aléatoire de tumeurs salivaires ou mammaires spontanées, ces mêmes inhibiteurs entraînent la régression des tumeurs établies et bloquent l'apparition de nouvelles pendant la durée du traitement. Enfin, ces produits sont aussi actifs pour diminuer la croissance de xénogreffes humaines chez la

souris, avec un effet possible d'augmentation de la survie, selon le modèle. La protéine Ras mutée n'est pas la seule cible indirecte de ces inhibiteurs dans la pathologie tumorale. L'étude de multiples modèles tumoraux a permis de constater une inhibition de la croissance tumorale indépendamment de la présence de protéines Ras mutées. Cet effet 5 pourrait être en partie lié à une activité directe antiangiogénique et donc indépendante du profil oncogénique de la tumeur (*Eur. J. Cancer*, 35, 1999, 1394-1401). Cette observation renforce et élargit le potentiel d'utilisation antitumorale de cette classe d'inhibiteurs et 10 l'absence d'effet secondaire rédhibitoire sur les fonctions cellulaires normales est aussi favorable à l'inhibition de la FTase dans toute pathologie associée à des mécanismes altérés ou amplifiés par une ou des protéines farnésylées. C'est notamment le cas, par exemple, en dehors du cancer, de la resténose après angioplastie ou chirurgie vasculaire, et de la neurofibromatose de type I (*Mol. Cell. Biol.*, 17, 1997, 862-872).

Les composés de l'invention présentent une structure originale et ont le pouvoir d'inhiber 15 sélectivement la FTase vis à vis des GGTases. Ils seront donc utiles dans le traitement de toutes les pathologies associées à une signalisation intracellulaire passant par les protéines Ras ou d'autres protéines farnésylées, et dans les pathologies associées à une amplification de l'angiogenèse. Ainsi ils seront utiles dans le traitement du cancer, mais aussi de la resténose après angioplastie ou chirurgie vasculaire, et de la neurofibromatose de type I.

La présente invention concerne plus particulièrement les composés de formule (I) :



20

dans laquelle :

- ✓ W représente un groupement CO ou CH₂
- ✓ X représente un groupement choisi parmi alkylène, CO, S(O)_n, *-S(O)_n-A₁-, *-CO-A₁-, -A₁-S(O)_n-A'₁-, et -A₁-CO-A'₁- (dans lesquels A₁ et A'₁, identiques ou différents, 25 représentent un groupement alkylène et n vaut 0, 1 ou 2), le symbole "*" représentant le

point de rattachement de ces groupements au cycle à 7 chaînons, et dans ce cas W représente un groupement CO,

ou X représente une liaison ou un groupement choisi parmi alkylène, CO, S(O)_n, *-S(O)_n-A₁-, *-CO-A₁, -A₁-S(O)_n-A'₁-, et -A₁-CO-A'₁ (dans lesquels A₁, A'₁, et "*" sont définis comme précédemment), et dans ce cas W représente un groupement CH₂,

- ✓ Y représente un groupement aryle, hétéroaryle, cycloalkyle ou hétérocycloalkyle, chacun de ces groupements étant non substitué ou substitué par un ou plusieurs, identiques ou différents, groupements R₄,
- ✓ T représente un groupement -N(R₁)- ou *-N(R₁)CO- (où R₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle, aryle, hétéroaryle, arylalkyle ou hétéroarylalkyle, chacun de ces groupements étant non substitué ou substitué par un ou plusieurs, identiques ou différents, groupements R₃), le symbole "*" représentant le point de rattachement de ce groupement au cycle à 7 chaînons,
- ✓ V représente un atome d'hydrogène ou un groupement aryle ou hétéroaryle, chacun de ces groupements étant non substitué ou substitué par un ou plusieurs, identiques ou différents, groupements R₃,
- ✓ A₂ représente un groupement [C(R₂)(R'₂)]_p où p vaut 0, 1, 2, 3 ou 4 lorsque T représente un groupement *-N(R₁)CO- ou p vaut 1, 2, 3 ou 4 lorsque T représente un groupement -N(R₁)-, et R₂ et R'₂, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle, alkényle, alkynyle, aryle éventuellement substitué, hétéroaryle éventuellement substitué, hétérocycloalkyle éventuellement substitué, arylalkyle éventuellement substitué, hétéroarylalkyle éventuellement substitué, hétérocycloalkylalkyle éventuellement substitué, R₅ ou alkyle substitué par un groupement R₅ (où R₅ représente un groupement -OR₁, -N(R₁)(R'₁), -S(O)_mR₁, -CON(R₁)(R'₁), -N(R₁)COR'₁, -N(R₁)SO₂R'₁, -SO₂N(R₁)(R'₁), -N(R₁)COO(R'₁), m étant égal à 0, 1, ou 2, et R'₁ peut prendre toutes les valeurs de R₁),

- 5 -

5 ✓ R₃ représente un atome d'halogène ou un groupement alkyle, alkoxy, hydroxy, mercapto, alkylthio, cyano, amino (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle), nitro, carboxy, alkoxy carbonyle, aminocarbonyle (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle), carbamoyle, aryle éventuellement substitué, arylalkyle éventuellement substitué, hétéroaryle éventuellement substitué ou hétéroarylalkyle éventuellement substitué, cycloalkyle éventuellement substitué, cycloalkylalkyle éventuellement substitué, hétérocycloalkyle éventuellement substitué, hétérocycloalkylalkyle éventuellement substitué,

10 ✓ R₄ représente un atome d'halogène, ou un groupement oxo, hydroxy, cyano, nitro, carboxy, alkoxy carbonyle, perhalogénoalkyle ou un groupement U-R₄₀, ou A₄₀-U-R₄₀ (dans lesquels A₄₀ représente un groupement alkylène ; U représente une liaison, un atome d'oxygène, ou un groupement -NH-, -S(O)_m-, -NHCO-, -CONH-, -SO₂NH- ou -NHSO₂-, m étant égal à 0, 1, ou 2 ; et R₄₀ représente un groupement alkyle, aryle, arylalkyle, hétéroaryle ou hétéroarylalkyle),

15

à la condition que :

- lorsque W représente un groupement CH₂ et simultanément -X-Y représente un groupement arylalkyle alors V-A₂-T ne peut pas représenter un groupement phénylcyclolamino éventuellement substitué,
- lorsque W représente un groupement CO et simultanément -X-Y représente un groupement arylalkyle alors V-A₂-T ne peut pas représenter un groupement arylcarbonylamino, hétérocyclolamino, arylalkylamino ou arylalkylcarbonylamino,
- les composés de formule (I) ne peuvent pas représenter la N-(1-benzyl-3-azépanyl)acétamide,

25 étant entendu que :

- le terme alkyle désigne un groupement linéaire ou ramifié, contenant de 1 à 6 atomes de carbone,
- le terme alkylène désigne un groupement bivalent linéaire ou ramifié contenant de 1 à 6 atomes de carbone,

30

- le terme cycloalkyle désigne un groupement cyclique saturé contenant de 3 à 8 atomes de carbone,
- le terme hétérocycloalkyle désigne un groupement cyclique saturé ou partiellement insaturé de 5 à 7 chaînons contenant de 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi azote, oxygène et soufre,
- le terme aryle désigne un groupement phényle ou naphtyle,
- le terme hétéroaryle désigne un groupement mono ou bicyclique, aromatique ou contenant au moins un cycle aromatique, de 5 à 11 chaînons, contenant de 1 à 5 hétéroatomes choisis parmi azote, oxygène et soufre,
- 10 - le terme substitué affecté aux expressions aryle, hétéroaryle, arylalkyle, et hétéroarylalkyle, signifie que la partie cyclique de ces groupements peut être substituée par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi cyano, alkylcarbonyle, aminocarbonyle (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle), ou atomes d'halogène,
- 15 - le terme substitué affecté aux expressions, cycloalkyle, hétérocycloalkyle cycloalkylalkyle, et hétérocycloalkylalkyle signifie que la partie cyclique de ces groupements peut être substituée par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi oxo, cyano, alkylcarbonyle, aminocarbonyle (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle), ou atomes d'halogène,

20 leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

25 Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphonique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléïque, citrique, ascorbique, méthanesulfonique, camphorique, etc...

Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine, la tertbutylamine, etc...

Plus particulièrement, l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels T représente un groupement $-NH-$.

5 Les groupements A_2 préférés sont le groupement méthylène, éthylène, (4-cyanophényl)méthylène, (4-chlorophényl)méthylène, (4-cyanobenzyl)méthylène ou (4-chlorobenzyl)méthylène.

Très avantageusement, V représente un groupement hétéroaryle comme par exemple les groupements pyridyle, isoxazolyle, ou $1H$ -imidazolyle, ces groupements étant préférentiellement substitués par un groupement alkyle ou arylalkyle éventuellement substitué, comme par exemple le groupement *p*-cyanobenzyle ou *p*-chlorobenzyle.

10 Le groupement V- A_2 -T- préféré de l'invention est le groupement $[(4\text{-cyanobenzyl})\text{-}1H\text{-imidazol}\text{-}5\text{-yl}]$ méthylamino.

15 Un aspect avantageux de l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels W représente un groupement CO et X-Y représente un groupement benzylique dont la partie phényle est non substituée ou substituée par un ou plusieurs groupements choisis parmi alkyle, perhalogénoalkyle et atomes d'halogène, comme par exemple les groupements méthyl-, chloro-, diméthyl-, (chloro)(méthyl)- et dichlorobenzyle.

20 Un autre aspect avantageux de l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels W représente un groupement CH_2 et X-Y représente un groupement benzylique ou benzénique dont la partie phényle est non substituée ou substituée par un ou plusieurs groupements choisis parmi alkyle, perhalogénoalkyle et atomes d'halogène, comme par exemple les groupements méthyl-, chloro-, diméthyl-, (chloro)(méthyl)- et dichlorobenzyle.

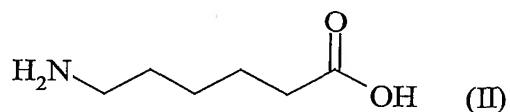
25 Encore plus particulièrement, l'invention concerne les composés de formule (I) qui sont : le (S)-4- $\{[(1\text{-benzyl}\text{-}2\text{-oxo}\text{-}3\text{-azépanyl})\text{amino}]\text{méthyl}\}$ - $1H\text{-imidazol}\text{-}1\text{-yl}\}$ méthyl] benzonitrile, le (S)-4- $\{[5\text{-}(\{[1\text{-}(2\text{-méthylbenzyl})\text{-}2\text{-oxo}\text{-}3\text{-azépanyl})\text{amino}\}\text{méthyl})\text{-}1H\text{-imidazol}\text{-}1\text{-yl}\}$ méthyl] benzonitrile, le (S)-4- $\{[5\text{-}(\{[1\text{-}(3\text{-chlorobenzyl})\text{-}2\text{-oxo}\text{-}3\text{-azépanyl}\}$

- 8 -

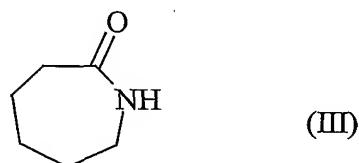
amino} méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl] méthyl} benzonitrile, le (S)-4-{{5-({[1-(2-chlorobenzyl)-2-oxo-3-azépanyl]amino} méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl] méthyl} benzonitrile, le (S)-4-{{5-({[1-(2-chlorobenzyl)-3-azépanyl]amino} méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl] méthyl} benzonitrile, le (S)-4-[(5-{{[(1-phényl-3-azépanyl)amino]méthyl}-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile.

5 Les énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable des composés préférés de l'invention font partie intégrante de l'invention.

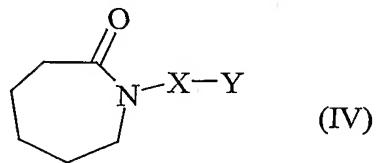
10 La présente invention concerne également le procédé de préparation des composés de formule (I), selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ un composé de formule (II) :



qui est cyclisé en présence d'hexaméthyldisilazane et de chlorure de triméthylsilane pour conduire au composé de formule (III) :



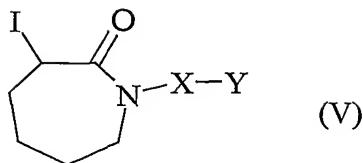
15 qui est soumis, en milieu basique, à l'action d'un composé de formule Hal-X-Y dans laquelle X et Y sont tels que définis dans la formule (I) et Hal représente un atome d'halogène, pour conduire au composé de formule (IV) :



dans laquelle X et Y sont tels que définis précédemment,

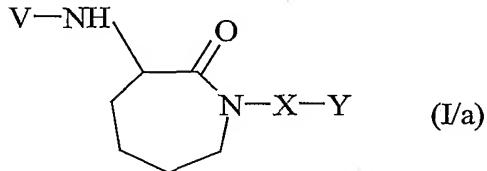
20 ♦ ou qui est soumis à un traitement par l'iode pour conduire au composé de formule (V) :

- 9 -



dans laquelle X et Y sont tels que définis précédemment,

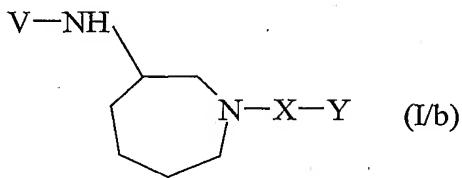
- que l'on soumet à l'action d'une amine aromatique pour conduire au composé de formule (I/a), cas particulier des composés de formule (I) :



5

dans laquelle X, Y et V sont tels que définis précédemment,

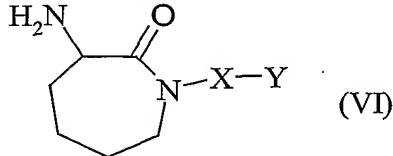
qui peut être soumis successivement à l'action d'un agent de thionation comme le réactif de Lawesson, au réactif de Meerwein puis à un agent réducteur comme NaBH₄ pour obtenir le composé de formule (I/b), cas particulier des composés de formule (I) :



10

dans laquelle X, Y et V sont tels que définis précédemment,

- ou que l'on soumet à l'action de l'azidure de sodium, suivi d'une réduction en présence de triphénylphosphine pour conduire à l'amine de formule (VI) :

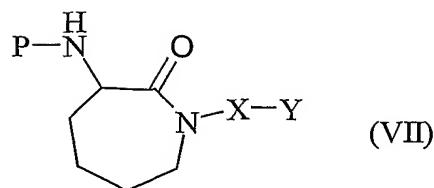


15

dans laquelle X et Y sont tels que définis précédemment,

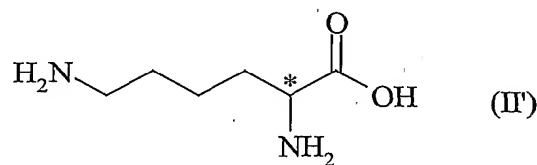
dont la fonction amine est protégée par un groupement protecteur comme le *tert*-butoxycarbonyle pour conduire au composé de formule (VII) :

- 10 -

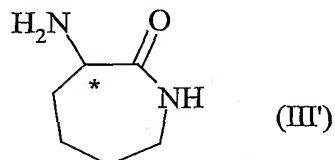


dans laquelle X et Y sont définis comme précédemment et P représente un groupement protecteur,

5 [composé de formule (VII) qui peut être avantageusement obtenu, en particulier dans le but d'obtenir des composés énantiomériquement purs, à partir du composé de formule (II') :

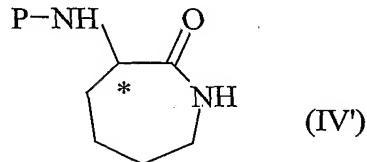


qui est cyclisé en présence d'hexaméthyldisilazane et de chlorure de triméthylsilane pour conduire au composé de formule (III') :



10

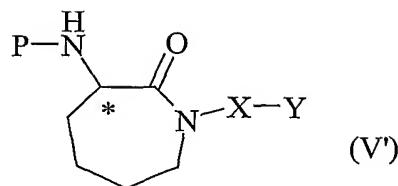
que l'on protège par un groupement protecteur comme le *tert*butoxycarbonyle pour conduire au composé de formule (IV') :



dans laquelle P représente un groupement protecteur,

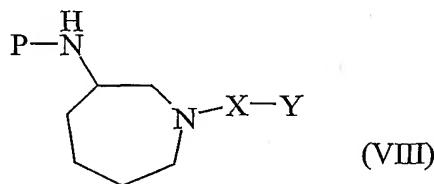
15 sur lequel on condense un composé de formule Hal-X-Y tel que défini précédemment pour obtenir le composé de formule (V') :

- 11 -



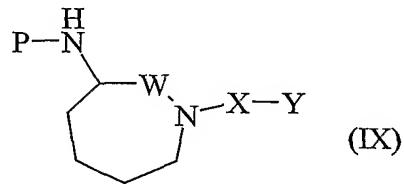
dans laquelle P représente un groupement protecteur et X et Y sont tels que définis précédemment],

5 composé de formule (VII) qui peut être soumis successivement à l'action d'un agent de thionation comme le réactif de Lawesson, au réactif de Meerwein puis à un agent réducteur comme NaBH_4 pour obtenir le composé de formule (VIII) :



dans laquelle P représente un groupement protecteur et X et Y sont tels que définis précédemment

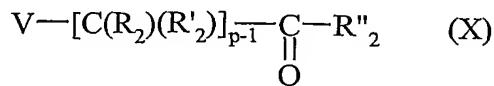
10 les composés de formules (VII) et (VIII) formant le composé de formule (IX) :



dans laquelle P représente un groupement protecteur, W est tel que défini dans la formule (I), et X et Y sont tels que définis précédemment,

dont on déprotège la fonction amine sur laquelle on condense ensuite :

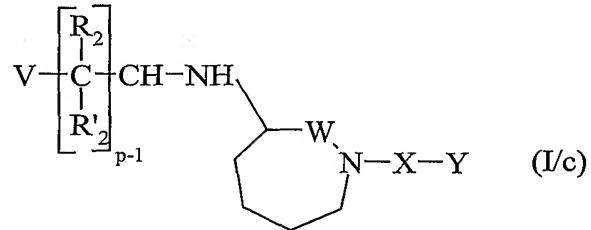
15 \Rightarrow un composé de formule (X) :



- 12 -

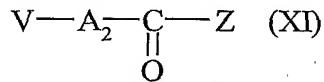
dans laquelle V est tel que défini précédemment, R₂ et R'₂ sont tels que définis dans la formule (I), R"₂ représente les mêmes groupements ou atomes que ceux définis par R₂ ou R'₂, et p est égal à 1, 2, 3 ou 4,

5 pour conduire, après réduction, au composé de formule (I/c), cas particulier des composés de formule (I) :



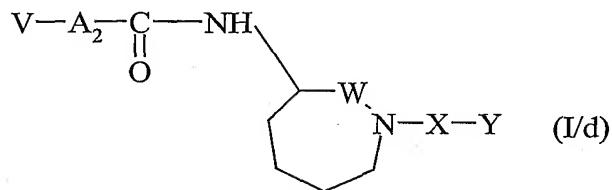
dans laquelle R₂, R'₂, R"₂, X, Y, V, W et p sont définis comme précédemment,

↳ ou un composé de formule (XI) :



10 dans laquelle V et A₂ sont tels que définis précédemment, et Z représente un atome d'halogène ou un groupement hydroxy,

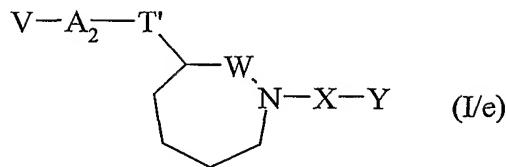
pour obtenir le composé de formule (I/d), cas particulier des composés de formule (I) :



15 dans laquelle X, Y, V, W et A₂ sont définis comme précédemment,

les composés de formule (I/a), (I/b), (I/c) et (I/d) pouvant être soumis à un agent alkylant Hal-R"₁ dans lequel Hal représente un atome d'halogène et R"₁ peut prendre toutes les valeurs de R₁ à l'exception de l'atome d'hydrogène pour conduire au composé de formule (I/e), cas particulier des composés de formule (I):

- 13 -



dans laquelle X, Y, V, W et A₂ sont tels que définis précédemment, et T' représente un groupement —N— ou —C(=O)N— où R''₁ est tel que défini précédemment,



l'ensemble des composés de formule (I/a) à (I/e) formant l'ensemble des composés de formule (I),

- 5 – qui peuvent être, le cas échéant, purifiés selon une technique classique de purification,
- 10 – dont on sépare, le cas échéant, les isomères selon une technique classique de séparation,
- 15 – que l'on transforme, si on le souhaite, en ses leurs d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un composé de formule (I), seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes non toxiques, pharmaceutiquement acceptable.

Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, transdermique, les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, pommades, gels dermatiques, etc...

20 La posologie utile varie selon l'âge et le poids du patient, la nature et la sévérité de l'affection ainsi que la voie d'administration. Celle-ci peut être orale, nasale, rectale ou parentérale. D'une manière générale, la posologie unitaire s'échelonne entre 0,05 et 500 mg pour un traitement en 1 à 3 prises par 24 heures.

Les exemples suivants illustrent l'invention et ne la limitent en aucune façon. Les

structures des composés décrits ont été confirmées par les techniques spectroscopiques usuelles.

Les produits de départ utilisés sont des produits connus ou préparés selon des modes opératoires connus.

5 **PREPARATION 1 : 1-Benzyl-1*H*-imidazole-5-carbaldéhyde**

Stade A : (1-Benzyl-1*H*-imidazol-5-yl)méthanol

A une solution de benzylamine 25 g (0,233 mole) dans 100 mL d'isopropanol, on ajoute successivement la dihydroxyacétone sous forme de dimère (23,35 g/0,129 mole) et le thioisocyanate de potassium (25,18 g/0,259 mole), puis le mélange est placé dans un bain de glace, et l'on ajoute goutte à goutte 20 ml d'acide acétique. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante durant 48 heures. On obtient un précipité qui est filtré, lavé avec 50 ml d'isopropanol, puis deux fois avec 50 ml d'H₂O, puis séché. On obtient ainsi des cristaux qui sont directement engagés dans l'étape suivante de désulfuration : 13 g (0,059 mole) des cristaux obtenus précédemment sont placés dans 140 ml d'une solution diluée à 10% d'acide nitrique dans l'eau. A 0°C on ajoute très lentement 0,1 g de nitrite de sodium. On observe un fort dégagement d'un gaz brun et le mélange devient progressivement homogène. Le milieu réactionnel est ensuite agité à température ambiante durant 3 heures puis filtré et extrait une fois avec AcOEt. La phase aqueuse est ensuite basifiée avec une solution de soude 5N, puis extraite 2 fois avec AcOEt. La phase organique est lavée avec une solution saturée en NaCl, puis séchée sur MgSO₄. Après évaporation sous vide, on obtient le produit du titre sous la forme de cristaux beiges.

Stade B : 4-[(5-Formyl-1*H*-imidazol-1-yl)méthyl]benzonitrile

A une solution de 4,6 g (24,9 mmoles) du composé obtenu au stade A dans 120 ml de DMSO, on ajoute successivement de la triéthylamine (13,8 ml/99,6 mmoles) puis le complexe SO₃-pyridine (9,89 g/62,25 mmoles) et le milieu réactionnel est agité à température ambiante durant 30 minutes. L'ensemble est ensuite placé à 0°C, hydrolysé

avec H_2O , puis extrait plusieurs fois avec AcOEt . Les phases organiques sont regroupées, lavées avec une solution saturée en NaCl , séchées sur MgSO_4 , et évaporées à sec pour conduire au produit du titre sous la forme d'une poudre.

Les préparations 2 à 19 sont obtenues selon le même procédé en remplaçant la 5 benzylamine par le substrat approprié :

PREPARATION 2 : 4-[(5-Formyl-1*H*-imidazol-1-yl)méthyl]benzonitrile

PREPARATION 3 : 1-(4-Fluorobenzyl)-1*H*-imidazole-5-carbaldéhyde

PREPARATION 4 : 1-(4-Méthylbenzyl)-1*H*-imidazole-5-carbaldéhyde

PREPARATION 5 : 4-[(1-(5-Formyl-1*H*-imidazol-1-yl)éthyl]benzonitrile

10 **PREPARATION 6 : 4-[1-(5-Formyl-1*H*-imidazol-1-yl)-1-méthylethyl]benzonitrile**

PREPARATION 7 : 1-(4-Pyridinylméthyl)-1*H*-imidazole-5-carbaldéhyde

PREPARATION 8 : 1-(Cyclohexylméthyl)-1*H*-imidazole-5-carbaldéhyde

PREPARATION 9 : 4-[(5-Formyl-1*H*-imidazol-1-yl)méthyl]cyclohexane-carboxamide

15 **PREPARATION 10 : 4-[(5-Formyl-1*H*-imidazol-1-yl)méthyl]cyclohexanecarbonitrile**

PREPARATION 11 : 4-[(5-Formyl-1*H*-imidazol-1-yl)méthyl]-1-pipéridine-carboxylate de méthyle

PREPARATION 12 : 4-[(5-Formyl-1*H*-imidazol-1-yl)méthyl]-1-pipéridine-carboxamide

- 16 -

PREPARATION 13 : 1-[(1-Cyano-4-pipéridinyl)méthyl]-1*H*-imidazole-5-carbaldéhyde

PREPARATION 14 : 4-[2-(5-Formyl-1*H*-imidazol-1-yl)éthyl]benzonitrile

PREPARATION 15 : 1-[3-(4-Chlorophényl)propyl]-1*H*-imidazole-5-carbaldéhyde

5 **PREPARATION 16 : 1-(4-Chlorobenzyl)-1*H*-imidazole-5-carbaldéhyde**

PREPARATION 17 : 1-(4-Bromobenzyl)-1*H*-imidazole-5-carbaldéhyde

PREPARATION 18 : 1-(3-Phénylpropyl)-1*H*-imidazole-5-carbaldéhyde

PREPARATION 19 : 4-{[5-(2-Oxoéthyl)-1*H*-imidazol-1-yl)méthyl}benzonitrile

PREPARATION 20 : 4-[3-Formyl-4-pyridinyl)méthyl]benzonitrile

10 Stade A : 4-(4-Cyanobenzyl)-3-formyl-1(4*H*)-pyridinecarboxylate de phényle

A une suspension de 1,44 g (0,022 mole) de zinc dans 20 ml de THF anhydre placée à -20°C, on ajoute goutte à goutte une solution de 4-bromobenzonitrile en solution dans 20 ml de THF. L'ensemble est agité à température ambiante durant 4 heures.

15 Parallèlement, on solubilise la 3-pyridine carboxaldéhyde (1,9 ml/0,02 mole) dans 20 ml de THF anhydre, puis on ajoute à 0°C le chlorofomate de phényle (2,5 ml/0,02 moles) en solution dans 10 ml de THF et le milieu réactionnel est agité à cette température pendant 1 heure. On observe la formation d'un précipité blanchâtre.

20 On transfert ensuite le bromozincique obtenu précédemment sur la pyridine protégée et l'ensemble est agité à 0°C 1,5 heures puis on laisse revenir progressivement à température ambiante et on laisse agiter 1,5 heure à cette température. On hydrolyse avec une solution de NH₄Cl saturée, on extrait avec l'AcOEt, on lave avec une solution de NaCl saturée, on

sèche sur MgSO₄, puis on évapore à sec. On obtient une huile brune qui est purifiée par chromatographie sur gel de silice (heptane, AcOEt 10 %) pour obtenir le produit du titre.

Stade B : 4-[(3-Formyl-4-pyridinyl)méthyl]benzonitrile

On solubilise le produit obtenu dans le stade A (2 g/0,0058 mole) dans 80 ml de décaline, puis on ajoute 0,336 g (0,010 mole) de soufre, et l'ensemble est chauffé à 140-150°C durant 24 heures. On filtre le milieu réactionnel, puis on le concentre. On obtient une huile brune qui est purifiée par chromatographie sur gel de silice (heptane, AcOEt 10%) pour conduire au produit du titre.

Microanalyse élémentaire :

| | C% | H% | N% |
|-------------|-------|------|-------|
| Théorique : | 75,65 | 4,53 | 12,60 |
| Trouvée : | 75,50 | 4,32 | 12,50 |

PREPARATION 21 : 4-{{[5-(2-Oxoéthyl)-1H-imidazol-1-yl]methyl}benzamide

PREPARATION 22 : 5-(4-Chlorobenzyl)-4-isoxazolecarbaldéhyde

PREPARATION 23 : Acide [1-(4-cyanobenzyl)-1H-imidazol-5-yl]acétique

PREPARATION 24: 4-[(Imidazol-4-yl)-carbonyl]benzonitrile

Stade A : N,N-Diméthyl-1H-imidazole-1-sulfonamide

Ce dérivé est préparé selon le protocole décrit par D. J. Chadwick and R. I. Ngochindo, J. Chem. Soc., Perkin Trans., 481, 1984, à partir de 10,2 g (0,15 mole) d'imidazole. On obtient 20g d'une huile jaune translucide qui cristallise progressivement à température ambiante sous la forme d'un solide amorphe soit un rendement de 93%. IR 1177 et 1391 cm⁻¹, ν (NSO₂). RMN (CDCl₃) : 7.35, d, (1H); 7.25 d, (1H); 7.15 s, (1H); 2.31 s, (6H).

Microanalyse élémentaire :

| | C% | H% | N% | S% |
|-------------|-------|------|-------|-------|
| Théorique : | 34,28 | 5,18 | 23,98 | 18,30 |
| Trouvée : | 34,71 | 5,53 | 23,02 | 18,47 |

Stade B : 2-[tert-Butyl(diméthyl)silyl]-N,N-diméthyl-1H-imidazole-1-sulfonamide

Ce dérivé est préparé selon le protocole décrit par J. W. Kim, S. M. Abdelaal and L. Bauer J. Heterocyclic Chem., 611 1995, par lithiation à -78°C du composé obtenu au stade B avec le n-Butyllithium (1,6M solution dans l'hexane), suivie de l'addition de TBDMSCl. 5 Après chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle dans l'heptane) 2-[tert-butyl(diméthyl)silyl]-N,N-diméthyl-1H-imidazole-1-sulfonamide est isolé avec 80 % de rendement sous la forme d'une huile jaune translucide. IR 1176 et 1386 cm⁻¹, ν (NSO₂) . RMN (CDCl₃) : 7.35, d, (1H) ; 7.25 d, (1H) ; 2.85 , s, (6H) ; 1.0 s, (9H) ; 0.45, s, (6H).

Stade C : 2-[tert-Butyl(diméthyl)silyl]-5-[(4-cyanophényl)(hydroxy)méthyl]-N,N-diméthyl-1H-imidazole-1-sulfonamide

A une solution le composé obtenu au stade B (4,67g ,18 mmoles) dans 40 mL de THF anhydre placée à -78°C, on ajoute lentement une solution de n-Butyllithium (1,6M solution dans l'hexane), 12,5 mL (19,9 mmoles), puis l'ensemble est maintenu à cette température durant 1h30. On ajoute ensuite une solution de p-cyanobenzaldéhyde dans 15 20 mL de THF, 3,3g (25,1 mmoles). L'ensemble est agité à - 78°C pendant 0,5h, puis hydrolysé avec une solution aqueuse de NaHCO₃ saturée. Lorsque le milieu réactionnel est à température ambiante, celui-ci est extrait avec AcOEt puis lavé avec une solution de NaCl saturée, séché sur MgSO₄ et concentré à sec.

Après purification sur gel de silice (heptane/AcOEt 3/1) on obtient le produit attendu 5,8g 20 soit un rendement de 83 %. IR : 3449 ν (OH) ; 2230 ν(CN) ; 1609 ν(c=c) ; 1376 et 1146 ν cm⁻¹ (NSO₂). RMN (CDCl₃) : 7.7, d, (2H) ; 7.6 d, (2H) ; 6.65 s (1H) ; 6.15 s (1H) ; 3.35 m (1H; OH) ; 2.85 , s, (6H) ; 1.0 s, (9H) ; 0.45, s, (6H).

Stade D : 5-[(4-Cyanophényl)(hydroxy)méthyl]-N,N-diméthyl-1H-imidazole-1-sulfonamide

25 On solubilise le composé obtenu au stade C (4g , 9,5 mmoles) dans 40 mL de THF. On ajoute ensuite un mélange AcOH/H₂O (7:3) 40 mL et l'ensemble est agité à température

ambiante pendant 2h. Le milieu réactionnel est ensuite hydrolysé dans un mélange de glace et d' H₂O, extrait avec AcOEt et lavé avec une solution de NaHCO₃ saturée, puis avec une solution de NaCl saturée, séché sur MgSO₄ et concentré à sec. Le solide résiduel est ensuite tritiqué dans l'heptane, le produit attendu est obtenu sous la forme de cristaux blancs 2,57g soit un rendement de 89%. IR : 3200 2700 v(OH) ; 2230 v(CN) ; 1390 et 1152 v cm⁻¹(NSO₂). RMN (CDCl₃) : 7.9, s, (1H) ; 7.75 et 7.55 2d, (4H) ; 6.55 s (1H) ; 6.15 d (1H) ; 3.25 d (1H, OH) ; 3.0 , s, (6H) .

Microanalyse élémentaire :

| | C% | H% | N% | S% |
|-------------|-------|------|-------|-------|
| Théorique : | 50,97 | 4,61 | 18,29 | 10,47 |
| Trouvée : | 51,58 | 4,76 | 18,05 | 10,12 |

Stade E : 4-(1H-Imidazol-5-ylcarbonyl)benzonitrile:

4-(1H-imidazol-5-ylcarbonyl)benzonitrile est obtenu selon la méthode décrite par F. Effenberger ; M. Roos ; R. Ahmad ; et A. Krebs ; Chem. Ber. ; 124 (7) ; 1639-1650 ; 1991, à partir du composé obtenu au stade précédent par oxydation avec l'anhydride chromique dans l'acide acétique à reflux.

PREPARATION 25: 4-[(1-Méthyl-1H-imidazol-5-yl)carbonyl]benzonitrile

Stade A : 4-[(1-trityl-1H-imidazol-5-yl)carbonyl]benzonitrile

Le dérivé obtenu au stade E de la préparation 24 est solubilisé dans le DMF et on ajoute successivement 2 équivalents molaire de Et₃N et 1,1 équivalent molaire de chlorure de triphénylméthyle. L'ensemble est agité à température ambiante 96h. Le milieu réactionnel est ensuite hydrolysé dans un mélange H₂O avec de la glace, et est extrait avec AcOEt. Après lavage, avec une solution diluée HCl à 1N, puis avec une solution de NaHCO₃ saturée, et finalement une solution de NaCl saturée, le milieu réactionnel est concentré à sec et purifié sur gel de silice (Heptane, AcOEt). On obtient le 4-[(1-trityl-1H-imidazol-5-yl)carbonyl]benzonitrile sous la forme d'un dérivé cristallin avec un rendement de 78 %.

Stade B : 4-[(1-Méthyl-1*H*-imidazol-5-yl)carbonyl]benzonitrile

Ce dérivé est obtenu à partir du composé préparé à l'étape précédente en utilisant la méthode décrite par I. M. Bell et al J. Med. Chem. ; 44 ; 2933-2949 2001, en 2 étapes en remplaçant le bromure de benzyle par l'iodure de méthyle comme agent alkylant.

5 Une étape de purification sur gel de silice permet d'isoler le 4-[(1-méthyl-1*H*-imidazol-5-yl)carbonyl]benzonitrile.

PREPARATION 26: 4-[2-(1*H*-imidazol-5-yl)-2-oxoéthyl]benzonitrile

Ce dérivé est obtenu selon le même procédé que pour la préparation 24, en utilisant au stade C le 4-(cyanophényl)acétaldéhyde comme agent alkylant à la place du p-cyanobenzaldéhyde.

PREPARATION 27: 4-[2-(1-Méthyl-1*H*-imidazol-5-yl)-2-oxoéthyl]benzonitrile

Ce dérivé est obtenu selon le même procédé que pour la préparation 25, en utilisant le composé obtenu dans la préparation 26.

PREPARATION 28: (4-Chlorophényl)(1*H*-imidazol-5-yl)méthanone

15 Ce dérivé est obtenu selon le même procédé que dans la préparation 24, en utilisant au stade C le 4-(chlorophényl)benzaldéhyde à la place du p-cyanobenzaldéhyde comme agent alkylant.

PREPARATION 29: (4-Chlorophényl)(1-méthyl-1*H*-imidazol-5-yl)méthanone

Ce dérivé est obtenu selon le même procédé que la préparation 25, en utilisant le composé 20 obtenu dans la préparation 28.

PREPARATION 30: 2-(4-Chlorophényl)-1-(1*H*-imidazol-5-yl)éthanone

Ce dérivé est obtenu selon le même procédé que la préparation 24, en utilisant au stade C le 4-(chlorophényl)acétaldéhyde à la place du p-cyanobenzaldéhyde comme agent alkylant.

PREPARATION 31: 2-(4-Chlorophényl)-1-(1-méthyl-1*H*-imidazol-5-yl)éthanone

Ce dérivé est obtenu selon le même procédé que la préparation 25, décrit précédemment, 5 en utilisant le composé obtenu dans la préparation 30.

EXEMPLE 1 : (S)-4-[(5-{|(1-Benzyl-2-oxo-3-azépanyl)amino]méthyl}-1*H*-imidazol-1-yl)méthyl]benzonitrile

Stade A : (S)-3-Amino-2-azépanone

A une solution de L-lysine (25g) dans le xylène (1,5l), sont ajoutés successivement 10 l'hexaméthyl disilazane (172 g) et le chlorure de triméthylsilane (0,5 ml) puis le milieu réactionnel et porté au reflux pendant 60 heures. Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est filtré puis évaporé à sec pour conduire au produit du titre.

Stade B : (S)-2-Oxo-3-azépanylcarbamate de *tert*-butyle

A une solution du composé obtenu au stade A dans le méthanol (200 ml) sont 15 successivement ajoutées goutte à goutte une solution de di-terbutyl-dicarbonate (60 g) dans le méthanol (150 ml) à 0°C et une solution aqueuse 1N d'hydroxyde de sodium (250 ml). La réaction est agitée à température ambiante pendant 12 heures. Après évaporation du méthanol sous vide, le précipité blanc est filtré sous vide et lavé à l'eau. Le filtrat est extrait 20 trois fois avec 250 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont lavée une fois à l'eau, une fois avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées à sec pour conduire au produit du titre sous la forme d'une poudre blanche.

Stade C : (S)-1-Benzyl-2-oxo-3-azépanylcarbamate de *tert*-butyle

A une suspension de NaH (1,1 g/27,8 mmol) dans 66 ml d'un mélange 10/1 de THF/DMF refroidie à 0°C sont ajoutés par portions 5,8 g (25,3 mmol) du composé obtenu au stade B. Après 30 minutes d'agitation environ à 0°C, on ajoute au mélange, 0,93 g (2,5 mmol) de NBu_4I puis 4,5 ml (37,9 mmol) de bromure de benzyle. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation à 0°C pendant 2 heures puis la réaction est quenchée par addition d'une solution saturée de NH_4Cl . Le mélange est dilué avec AcOEt et les 2 phases sont évaporées. La phase organique est séchée (MgSO_4) puis évaporée et le résidu est purifié par flash chromatographie sur SiO_2 avec un mélange éther de pétrole/ AcOEt 4/1 comme éluant pour conduire au produit du titre.

10 Stade D: (S)-3-Amino-1-benzyl-2-azépanone

A une solution de 7,7 g (24,2 mmol) du composé obtenu au stade C dans 145 ml de CH_2Cl_2 refroidie à 0°C sont ajoutés, goutte-à-goutte, 19 ml (242 mmol) d'acide trifluoroacétique. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante pendant 1,5 heures puis le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu repris avec CH_2Cl_2 puis lavé 15 avec une solution aqueuse de NaHCO_3 à 10 %. La phase aqueuse est extraite environ 5 fois au CH_2Cl_2 pour en extraire complètement le produit du titre qui est isolé sous la forme d'une gomme jaune.

Stade E: (S)-4-[(5-[(1-Benzyl-2-oxo-3-azépanyl)amino]méthyl]-1*H*-imidazol-1-yl)méthyl]benzonitrile

20 A une solution du composé obtenu au stade D (0,25 g/1,14 mmol) et du composé obtenu dans la Préparation 2 (0,24 g/1,14 mmol) dans 4 ml de dichlorométhane, refroidie à 0°C sous atmosphère d'argon, sont ajoutés 0,34 g (1,6 mmol) de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$. L'ensemble est placé sous agitation à température ambiante pendant 6 heures. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite et le résidu est repris au dichlorométhane. Après lavage avec 25 une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 , la phase organique est séchée sur MgSO_4 puis évaporée. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur SiO_2 avec un mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (20/1) comme éluant pour conduire au produit du titre.

Une salification est réalisée par dissolution dans CH_2Cl_2 et ajoût d'une solution chlorhydrique d' Et_2O et le sel est isolé sous la forme d'un bis-chlorhydrate.

Microanalyse élémentaire :

| | C% | H% | N% | Cl% |
|---------------|-------|------|-------|-------|
| 5 Théorique : | 61,73 | 6,01 | 14,40 | 14,58 |
| Trouvée : | 62,35 | 6,20 | 14,33 | 14,81 |

EXEMPLE 2 : (S)-4-{[5-({[1-(3-Méthylbenzyl)-2-oxo-3-azépanyl]amino}méthyl)-
1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade C le bromure de benzyle par
10 le 1-(chlorométhyl)-3-méthylbenzène.

EXEMPLE 3 : (S)-4-{[5-({[1-(2-Méthylbenzyl)-2-oxo-3-azépanyl]amino}méthyl)-
1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade C le bromure de benzyle par
le 1-(chlorométhyl)-2-méthylbenzène.

15 Une salification est réalisée avec de l'acide fumarique pour conduire au bis-fumarate correspondant.

Microanalyse élémentaire :

| | C% | H% | N% |
|--------------|-------|------|-------|
| Théorique : | 61,90 | 5,65 | 10,62 |
| 20 Trouvée : | 61,21 | 5,58 | 10,26 |

EXEMPLE 4 : (S)-4-{[5-({[1-(4-Méthylbenzyl)-2-oxo-3-azépanyl]amino}méthyl)-
1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade C le bromure de benzyle par
le 1-(chlorométhyl)-4-méthylbenzène.

25 **EXEMPLE 5 :** (S)-4-{[5-({[1-(3-Chlorobenzyl)-2-oxo-3-azépanyl]amino}méthyl)-
1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade C le bromure de benzyle par le 1-chloro-3-(chlorométhyl)benzène.

Une salification est réalisée avec de l'acide fumarique pour conduire au fumarate correspondant.

5 Microanalyse élémentaire :

| | C% | H% | N% | Cl% |
|-------------|-------|------|-------|------|
| Théorique : | 61,75 | 5,36 | 12,42 | 6,29 |
| Trouvée : | 61,35 | 5,23 | 12,16 | 6,36 |

10 **EXEMPLE 6 : (S)-4-{{[5-({[1-(4-Chlorobenzyl)-2-oxo-3-azépanyl]amino}méthyl)-1H-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile**

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade C le bromure de benzyle par le 1-chloro-4-(chlorométhyl)benzène.

15 Microanalyse élémentaire :

| | C% | H% | N% |
|-------------|-------|------|-------|
| Théorique : | 57,65 | 5,42 | 13,45 |
| Trouvée : | 57,23 | 5,08 | 13,05 |

EXEMPLE 7 : (S)-4-{{[5-({[1-(2-Chlorobenzyl)-2-oxo-3-azépanyl]amino}méthyl)-1H-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade C le bromure de benzyle par le 1-chloro-2-(chlorométhyl)benzène.

Une salification est réalisée avec de l'acide fumarique pour conduire au fumarate correspondant.

20 Microanalyse élémentaire :

| | C% | H% | N% | Cl% |
|-------------|-------|------|-------|------|
| Théorique : | 61,75 | 5,36 | 12,42 | 6,29 |
| Trouvée : | 61,85 | 5,23 | 12,24 | 6,49 |

- 25 -

EXAMPLE 8 : (S)-4-{[5-({[1-(2,3-Dichlorobenzyl)-2-oxo-3-azépanyl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade C le bromure de benzyle par le 2,3-dichloro-1-(chlorométhyl)benzène.

5 *Microanalyse élémentaire :*

| | C% | H% | N% |
|-------------|-------|------|-------|
| Théorique : | 54,07 | 4,90 | 12,61 |
| Trouvée : | 55,31 | 4,90 | 12,08 |

EXAMPLE 9 : (S)-4-{[5-({[1-(2,4-Dichlorobenzyl)-2-oxo-3-azépanyl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade C le bromure de benzyle par le 2,4-dichloro-1-(chlorométhyl)benzène.

Une salification est réalisée avec de l'acide fumarique pour conduire au fumarate correspondant.

15 *Microanalyse élémentaire :*

| | C% | H% | N% | Cl% |
|-------------|-------|------|-------|-------|
| Théorique : | 58,20 | 4,88 | 11,70 | 11,85 |
| Trouvée : | 57,15 | 4,65 | 11,14 | 11,65 |

EXAMPLE 10: (S)-4-{[5-({[1-(2,5-Dichlorobenzyl)-2-oxo-3-azépanyl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade C le bromure de benzyle par le 2,5-dichloro-1-(chlorométhyl)benzène.

EXAMPLE 11 : (S)-4-{[5-({[1-(3,5-Dichlorobenzyl)-2-oxo-3-azépanyl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile

25 On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade C le bromure de benzyle par le 3,5-dichloro-1-(chlorométhyl)benzène.

Microanalyse élémentaire :

| | C% | H% | N% |
|-------------|-------|------|-------|
| Théorique : | 54,07 | 4,90 | 12,61 |
| Trouvée : | 54,35 | 4,62 | 12,44 |

5 **EXAMPLE 12 :** (S)-4-{[5-({[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-2-oxo-3-azépanyl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade C le bromure de benzyle par le 3,4-dichloro-1-(chlorométhyl)benzène.

10 **EXAMPLE 13 :** (S)-4-{[5-({[1-(2-Chloro-3-méthylbenzyl)-2-oxo-3-azépanyl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade C le bromure de benzyle par le 2-chloro-1-(chlorométhyl)-3-méthylbenzène.

15 **EXAMPLE 14 :** (S)-4-{[5-({[1-(3-Chloro-2-méthylbenzyl)-2-oxo-3-azépanyl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade C le bromure de benzyle par le 1-chloro-3-(chlorométhyl)-2-méthylbenzène.

20 **EXAMPLE 15 :** (S)-4-{[5-({[1-(3-Chloro-5-méthylbenzyl)-2-oxo-3-azépanyl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade C le bromure de benzyle par le 1-chloro-3-(chlorométhyl)-5-méthylbenzène.

25 **EXAMPLE 16 :** (S)-4-{[5-({[1-(5-Chloro-2-méthylbenzyl)-2-oxo-3-azépanyl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade C le bromure de benzyle par le 1-chloro-3-(chlorométhyl)-4-méthylbenzène.

EXEMPLE 17 : (S)-4-{[5-({[1-(4-Chloro-2-méthylbenzyl)-2-oxo-3-azépanyl]amino} méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile

5 On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade C le bromure de benzyle par le 1-chloro-4-(chlorométhyl)-3-méthylbenzène.

EXEMPLE 18 : (S)-4-{[5-({{2-Oxo-1-[(phenylsulfonyl)méthyl]-3-azépanyl}amino} méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade C le bromure de benzyle par 10 le [(chlorométhyl)sulfonyl]benzène.

Une salification est réalisée avec de l'acide chlorhydrique pour conduire au bis-chlorhydrate correspondant.

Microanalyse élémentaire :

| | C% | H% | N% | Cl% | S% |
|----------------|-------|------|-------|-------|------|
| 15 Théorique : | 54,55 | 5,31 | 12,72 | 12,88 | 5,82 |
| Trouvée : | 54,69 | 5,30 | 12,32 | 12,88 | 5,71 |

EXEMPLE 19 : (S)-4-{[5-({[2-Oxo-1-(2-phenyléthyl)-3-azépanyl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade C le bromure de benzyle par 20 le (2-chloroéthyl)benzène.

Une salification est réalisée avec de l'acide chlorhydrique pour conduire au bis-chlorhydrate correspondant.

Point de fusion : 167°C

Microanalyse élémentaire :

| | C% | H% | N% | Cl% |
|----------------|-------|------|-------|-------|
| 25 Théorique : | 62,39 | 6,26 | 14,00 | 14,17 |
| Trouvée : | 62,31 | 5,82 | 14,01 | 14,40 |

EXEMPLE 20 : (S)-4-{{5-({{2-Oxo-1-(3-phénylpropyl)-3-azépanyl}amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl}méthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade C le bromure de benzyle par le (3-chloropropyl)benzène.

5 Une salification est réalisée avec de l'acide fumarique pour conduire au fumarate correspondant.

Point de fusion : 180°C

Microanalyse élémentaire :

| | C% | H% | N% |
|----------------|-------|------|-------|
| 10 Théorique : | 66,77 | 6,33 | 12,56 |
| Trouvée : | 66,67 | 6,38 | 12,54 |

EXEMPLE 21 : (S)-4-{{5-({{1-(4-Fluorobenzyl)-2-oxo-3-azépanyl}amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl}méthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade C le bromure de benzyle par 15 le 1-(chlorométhyl)-4-fluorobenzène.

Une salification est réalisée avec de l'acide fumarique pour conduire au fumarate correspondant.

Point de fusion : 176°C

Microanalyse élémentaire :

| | C% | H% | N% |
|----------------|-------|------|-------|
| 20 Théorique : | 63,61 | 5,52 | 12,79 |
| Trouvée : | 63,05 | 5,45 | 12,35 |

EXEMPLE 22 : (S)-4-{{5-({{2-Oxo-1-[4-(trifluorométhyl)benzyl]-3-azépanyl}amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl}méthyl}benzonitrile

25 On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade C le bromure de benzyle par le 1-(chlorométhyl)-4-(trifluorométhyl)benzène.

Une salification est réalisée avec de l'acide fumarique pour conduire au fumarate correspondant.

Point de fusion : 143°C

Microanalyse élémentaire :

| | C% | H% | N% |
|-------------|-------|------|-------|
| Théorique : | 60,30 | 5,06 | 11,72 |
| Trouvée : | 59,82 | 4,92 | 11,56 |

EXEMPLE 23 : (S)-4-{[5-({[1-(2-Naphthylméthyl)-2-oxo-3-azépanyl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade C le bromure de benzyle par le 2-(chlorométhyl)naphthalène.

Une salification est réalisée avec de l'acide fumarique pour conduire au (1,4)fumarate correspondant.

Microanalyse élémentaire :

| | C% | H% | N% |
|-------------|-------|------|-------|
| Théorique : | 66,38 | 5,57 | 11,19 |
| Trouvée : | 66,24 | 5,66 | 11,18 |

EXEMPLE 24 : (S)-4-{[5-({[2-Oxo-1-(4-pyridinylméthyl)-3-azépanyl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade C le bromure de benzyle par le 4-(chlorométhyl)pyridine.

Une salification est réalisée avec de l'acide fumarique pour conduire au (1,3)fumarate correspondant.

Point de fusion : décomposition à 101°C

Microanalyse élémentaire :

| | C% | H% | N% |
|-------------|-------|------|-------|
| Théorique : | 62,03 | 5,56 | 14,86 |
| Trouvée : | 62,28 | 5,71 | 14,40 |

EXEMPLE 25 : (S)-4-{1-[5-({[1-(2-Méthylbenzyl)-2-oxo-3-azépanyl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]éthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade C le bromure de benzyle par le 1-(chlorométhyl)-2-méthylbenzène et au stade E le composé de la Préparation 2 par le 5 composé de la Préparation 5.

Une salification est réalisée avec de l'acide fumarique pour conduire au fumarate correspondant.

Microanalyse élémentaire :

| | C% | H% | N% |
|----------------|-------|------|-------|
| 10 Théorique : | 66,77 | 6,33 | 12,56 |
| Trouvée : | 66,00 | 5,60 | 11,66 |

EXEMPLE 26 : (S)-3-[(1-[1-Cyano-4-pipéridinyl]méthyl)-1*H*-imidazol-5-yl]méthyl)amino]-1-(2-méthylbenzyl)-2-azépanone

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade C le bromure de benzyle par 15 le 1-(chlorométhyl)-2-méthylbenzène et au stade E le composé de la Préparation 2 par le composé de la Préparation 13.

EXEMPLE 27 : (S)-3-[(1-[1-Cyano-4-pipéridinyl]méthyl)-1*H*-imidazol-5-yl]méthyl)amino]-1-(3-méthylbenzyl)-2-azépanone

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade C le bromure de benzyle par 20 le 1-(chlorométhyl)-3-méthylbenzène et au stade E le composé de la Préparation 2 par le composé de la Préparation 13.

EXEMPLE 28 : (S)-1-(2-Chlorobenzyl)-3-[(1-[1-cyano-4-pipéridinyl]méthyl)-1*H*-imidazol-5-yl]méthyl)amino]-2-azépanone

- 31 -

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade C le bromure de benzyle par le 1-chloro-2-(chlorométhyl)benzène et au stade E le composé de la Préparation 2 par le composé de la Préparation 13.

EXEMPLE 29 : (S)-1-(3-Chlorobenzyl)-3-[({1-[(1-cyano-4-pipéridinyl)méthyl]-1H-imidazol-5-yl}méthyl)amino]-2-azépanone

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade C le bromure de benzyle par le 1-chloro-3-(chlorométhyl)benzène et au stade E le composé de la Préparation 2 par le composé de la Préparation 13.

EXEMPLE 30 : (S)-4-{{5-(2-{[1-(2-Méthylbenzyl)-2-oxo-3-azépanyl]amino}éthyl)-1H-imidazol-1-yl}méthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade C le bromure de benzyle par le 1-(chlorométhyl)-2-méthylbenzène et au stade E le composé de la Préparation 2 par le composé de la Préparation 19.

EXEMPLE 31 : (S)-4-{{5-(2-{[1-(2-Chlorobenzyl)-2-oxo-3-azépanyl]amino}éthyl)-1H-imidazol-1-yl}méthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade C le bromure de benzyle par le 1-chloro-2-(chlorométhyl)benzène et au stade E le composé de la Préparation 2 par le composé de la Préparation 19.

Microanalyse élémentaire :

| | C% | H% | N% |
|-------------|-------|------|-------|
| Théorique : | 58,38 | 5,65 | 13,09 |
| Trouvée : | 58,06 | 5,53 | 12,69 |

EXEMPLE 32 : (S)-4-{{5-(2-{[1-(3-Méthylbenzyl)-2-oxo-3-azépanyl]amino}éthyl)-1H-imidazol-1-yl}méthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade C le bromure de benzyle par le 1-(chlorométhyl)-3-méthylbenzène et au stade E le composé de la Préparation 2 par le composé de la Préparation 19.

5 **EXEMPLE 33 :** (S)-4-{[5-(2-{[1-(3-Chlorobenzyl)-2-oxo-3-azépanyl]amino}éthyl)-
1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade C le bromure de benzyle par le 1-chloro-3-(chlorométhyl)benzène et au stade E le composé de la Préparation 2 par le composé de la Préparation 19.

10 **EXEMPLE 34 :** (S)-4-{[5-({[1-(2-Méthylbenzyl)-2-oxo-3-azépanyl]amino}méthyl)-
1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}cyclohexanecarbonitrile

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade C le bromure de benzyle par le 1-(chlorométhyl)-2-méthylbenzène et au stade E le composé de la Préparation 2 par le composé de la Préparation 10.

Une salification est réalisée avec de l'acide chlorhydrique pour conduire au bischlorhydrate correspondant.

15 **Microanalyse élémentaire :**

| | C% | H% | N% | Cl% |
|-------------|-------|------|-------|-------|
| Théorique : | 61,65 | 7,36 | 13,83 | 14,00 |
| Trouvée : | 61,64 | 7,38 | 13,66 | 14,08 |

20 **EXEMPLE 35 :** (S)-4-{[5-({[1-(3-Chlorobenzyl)-2-oxo-3-azépanyl]amino}méthyl)-
1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}cyclohexanecarbonitrile

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade C le bromure de benzyle par le 1-chloro-3-(chlorométhyl)benzène et au stade E le composé de la Préparation 2 par le composé de la Préparation 10.

EXEMPLE 36 : (S)-4-{{[5-({[1-(2-Chlorobenzyl)-2-oxo-3-azépanyl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}cyclohexanecarbonitrile

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade C le bromure de benzyle par le 1-chloro-2-(chlorométhyl)benzène et au stade E le composé de la Préparation 2 par le 5 composé de la Préparation 10.

EXEMPLE 37 : (S)-4-{{[5-({[1-(3-Méthylbenzyl)-2-oxo-3-azépanyl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}cyclohexanecarbonitrile

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade C le bromure de benzyle par le 10 1-(chlorométhyl)-3-méthylbenzène et au stade E le composé de la Préparation 2 par le composé de la Préparation 10.

EXEMPLE 38 : (S)-4-{{[5-({[1-(4-Chloro-2-méthylbenzyl)-2-oxo-3-azépanyl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}cyclohexanecarbonitrile

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade C le bromure de benzyle par le 15 4-chloro-1-(chlorométhyl)-2-méthylbenzène et au stade E le composé de la Préparation 2 par le composé de la Préparation 10.

EXEMPLE 39 : (S)-3-{{[(1-Benzyl-1*H*-imidazol-5-yl)méthyl]amino}-1-(3-méthylbenzyl)-2-azépanone

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade C le bromure de benzyle par le 20 1-(chlorométhyl)-3-méthylbenzène et au stade E le composé de la Préparation 2 par le composé de la Préparation 1.

EXEMPLE 40 : (S)-3-{{[(1-Benzyl-1*H*-imidazol-5-yl)méthyl]amino}-1-(4-fluoro-2-méthylbenzyl)-2-azépanone

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade C le bromure de benzyle par le 1-(chlorométhyl)-4-fluoro-2-méthylbenzène et au stade E le composé de la Préparation 2 par le composé de la Préparation 1.

EXEMPLE 41 : (S)-4-{[3-({[1-(2-Méthylbenzyl)-2-oxo-3-azépanyl]amino}méthyl)-4-pyridinyl]méthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade E le composé de la Préparation 2 par le composé de la Préparation 20.

EXEMPLE 42 : (S)-4-{[5-({[1-(2-Chlorobenzyl)-3-azépanyl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile

10 Stade A : (S)-2-Thioxo-3-azépanylcarbamate de *tert*-butyle

A une solution de 15 g du composé obtenu dans le stade B de l'Exemple 1 dans le tétrahydrofurane (300 ml) est ajouté le réactif de Lawesson (32 g). Le milieu réactionnel est porté au reflux pendant 12 heures puis refroidi à température ambiante et filtré. Le résidu obtenu est purifié par flash chromatographie sur silice Merck (230-400 mesh; éluant *15* CH₂Cl₂ 95/AcOEt 5) pour conduire au produit titre.

Stade B : (S)-3-Azépanylcarbamate de *tert*-butyle

A une solution du composé obtenu au stade A (5,5 g) dans le dichlorométhane est ajouté le réactif de Meerwein à 0°C et sous atmosphère inerte. La réaction est agitée 18 heures à température ambiante puis 20 ml d'éthanol sont ajoutés puis le milieu réactionnel est *20* évaporé à sec.

Le résidu obtenu est dissous dans le dichlorométhane (300 ml) et sont successivement ajoutés le borohydrure de sodium puis goutte à goutte 12,9 ml d'acide acétique. La réaction est portée au reflux pendant 12 heures. L'excès d'hydrure est détruit par ajout goutte à goutte d'une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium. Le milieu réactionnel est

- 35 -

extrait à l'acétate d'éthyle, séché sur sulfate de magnésium, filtré et évaporé à sec pour obtenir le produit du titre.

Stade C : (S)-1-(2-chlorobenzyl)-3-azepanylcarbamate de tert-butyle

A une solution de 350 mg du composé obtenu au stade B dans le méthanol (5 ml) est ajouté 5 le 2-chlorobenzaldéhyde (0,2 ml). La réaction est agitée pendant 18 heures. Le cyanoborohydrure de sodium est ajouté (1,5 eq) et la réaction est agitée pendant 12 heures. Le milieu réactionnel est concentré puis repris dans l'acétate d'éthyle (10 ml) et une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium est ajoutée (5 ml). Le milieu réactionnel est extrait à nouveau par deux fois 5 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée 10 sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée à sec pour conduire au produit du titre.

Stade D : (S)-1-(2-Chlorobenzyl)-3-azépanylamine

Le résidu obtenu au stade C est traité directement par une solution 4N de HCl dans le dioxane pendant 2 heures. Le milieu réactionnel est évaporé à sec puis repris dans l'eau (5 ml). La phase aqueuse est extraite 2 fois à l'acétate d'éthyle, puis basifiée avec 5 ml 15 d'une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium et ré-extraiite avec 2 fois 10 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée à sec pour obtenir le produit du titre.

Stade E : (S)-4-{{[5-({[1-(2-Chlorobenzyl)-3-azépanyl]amino}méthyl)-1H-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile

20 A une solution de 92 mg du composé obtenu au stade D dans le méthanol sont ajoutés 0,9 eq du composé obtenu dans la Préparation 2 et la réaction est agitée pendant 12 heures à température ambiante. Puis le cyanoborohydrure de sodium est ajouté (1,5 eq) et la réaction est agitée pendant 12 heures. Le milieu réactionnel est concentré puis repris dans l'acétate d'éthyle (10 ml) et une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium est ajoutée (5 ml). Le milieu réactionnel est extrait à nouveau par deux fois 5 ml d'acétate 25 d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée à sec.

Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur phase inverse licroprep C18 (éluant: acétonitrile/eau/acide trifluoroacétique 0,5%) pour conduire au produit du titre qui est lyophilisé puis mis en solution dans 10 ml de dichlorométhane et traité par 10 ml d'une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium. La phase aqueuse est extraite 2 fois avec 5 ml de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées à sec. Le résidu obtenu est mis en solution dans un mélange acétonitrile/eau et 3 équivalents d' acide fumrique sont ajoutés. Le sel obtenu est lyophilisé.

5

**EXEMPLE 43 : (S)-4-[(5-{(1-Phényl-3-azépanyl)amino]méthyl}-1*H*-imidazol-1-yl)10
méthyl]benzonitrile**

10

On procède comme dans l'Exemple 42 en remplaçant le stade C par le stade C' suivant :

Stade C' : (S)1-Phenyl-3-azépanylcarbamate de tert-butyle

15

20

A une solution du composé obtenu au stade B de l'exemple 42 (0,9 g/4,3 mmoles) dans 20 ml de CH₂Cl₂, on ajoute successivement 2,2 g (5 mmoles) de triphénylbismuth, 0,9 g (5 mmoles) de cuivre diacétate et 0,4 g (5 mmoles) de pyridine, et l'ensemble est agité à température ambiante durant 24 heures. Le milieu réactionnel est ensuite filtré, lavé avec une solution de HCl diluée, séché sur MgSO₄, filtré et évaporé à sec. L'huile translucide obtenue est ensuite purifiée par chromatographie sur gel de silice (Ether de pétrole /AcOEt, 4/1) On obtient après concentration du solvant une gomme incolore correspondant au produit du titre.

Les stades D et E sont ensuite effectués avec le composé obtenu au stade C' et après salification avec de l'acide fumrique conduisent au bisfumarate correspondant au produit du titre.

Point de fusion : 172-175°C

25

Microanalyse élémentaire :

| | C% | H% | N% |
|-------------|-------|------|-------|
| Théorique : | 62,76 | 5,87 | 11,62 |
| Trouvée : | 63,04 | 5,80 | 11,78 |

EXEMPLE 44 : (S)-4-{[5-({[1-(2-Méthylbenzyl)-3-azépanyl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 42 en remplaçant au stade C le 2-chlorobenzaldéhyde par le 2-méthylbenzaldéhyde.

5 Masse : $[\text{MH}]^+ = 414$

EXEMPLE 45 : (S)-4-{[5-({[1-(2-Méthylphényl)-3-azépanyl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 43 en remplaçant au stade C' le triphénylbismuth par le tri(2-méthylphényl)bismuth .

10

EXEMPLE 46 : (S)-4-{[5-({[1-(3-Méthylphényl)-3-azépanyl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 43 en remplaçant au stade C' le triphénylbismuth par le tri(3-méthylphényl)bismuth .

15

EXEMPLE 47 : (S)-4-{[5-({[1-(3-Méthylbenzyl)-3-azépanyl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 42 en remplaçant au stade C le 2-chlorobenzaldéhyde par le 3-méthylbenzaldéhyde.

20

EXEMPLE 48 : (S)-4-{[5-({[1-(4-Méthylbenzyl)-3-azépanyl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 42 en remplaçant au stade C le 2-chlorobenzaldéhyde par le 4-méthylbenzaldéhyde.

EXEMPLE 49 : (S)4-{[5-({[1-(4-Méthylphényl)-3-azépanyl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 43 en remplaçant au stade C' le triphénylbismuth par le tri(4-méthylphényl)bismuth .

5 **EXEMPLE 50 :** (S)4-{[5-({[1-(3-Chlorophényl)-3-azépanyl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 43 en remplaçant au stade C' le triphénylbismuth par le tri(3-chlorophényl)bismuth .

10 **EXEMPLE 51 :** (S)4-{[5-({[1-(3-Chlorobenzyl)-3-azépanyl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 42 en remplaçant au stade C le 2-chlorobenzaldéhyde par le 3-chlorobenzaldéhyde.

15 **EXEMPLE 52 :** (S)4-{[5-({[1-(4-Chlorophényl)-3-azépanyl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 43 en remplaçant au stade C' le triphénylbismuth par le tri(4-chlorophényl)bismuth .

20 **EXEMPLE 53 :** (S)4-{[5-({[1-(4-Chlorobenzyl)-3-azépanyl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 42 en remplaçant au stade C le 2-chlorobenzaldéhyde par le 4-chlorobenzaldéhyde.

Masse : $[\text{MH}]^+ = 434$

EXEMPLE 54 : (S)4-{[5-({[1-(2-Chlorophényl)-3-azépanyl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 43 en remplaçant au stade C' le triphénylbismuth par le tri(2-chlorophényl)bismuth .

EXAMPLE 55 : (S)-4-[(5-{{(1-Benzyl-3-azépanyl)amino)méthyl}-1*H*-imidazol-1-yl)méthyl]benzonitrile

5 On procède comme dans l'Exemple 42 en remplaçant au stade C le 2-chlorobenzaldéhyde par le benzaldéhyde.

Une salification est réalisée avec de l'acide chlorhydrique pour conduire au tri-chlorhydrate correspondant.

Point de fusion : 234°C

10 Microanalyse élémentaire :

| | C% | H% | N% | Cl% |
|-------------|-------|------|-------|-------|
| Théorique : | 59,00 | 6,34 | 13,76 | 20,90 |
| Trouvée : | 58,71 | 6,23 | 13,56 | 20,61 |

EXAMPLE 56 : (S)-4-{{5-{{[1-(2,3-Dichlorophényl)-3-azépanyl]amino)méthyl}-1*H*-imidazol-1-yl)méthyl}benzonitrile

15 On procède comme dans l'Exemple 43 en remplaçant au stade C' le triphénylbismuth par le tri(2,3-dichlorophényl)bismuth .

EXAMPLE 57 : (S)-4-{{5-{{[1-(2,3-Dichlorobenzyl)-3-azépanyl]amino)méthyl}-1*H*-imidazol-1-yl)méthyl}benzonitrile

20 On procède comme dans l'Exemple 42 en remplaçant au stade C le 2-chlorobenzaldéhyde par le 2,3-dichlorobenzaldéhyde.

EXAMPLE 58 : (S)-4-{{5-{{[1-(2,4-Dichlorobenzyl)-3-azépanyl]amino)méthyl}-1*H*-imidazol-1-yl)méthyl}benzonitrile

- 40 -

On procède comme dans l'Exemple 42 en remplaçant au stade C le 2-chlorobenzaldéhyde par le 2,4-dichlorobenzaldéhyde.

Masse : $[\text{MH}]^+ = 468$

EXEMPLE 59 : (S)4-{{[5-({[1-(2,4-Dichlorophényl)-3-azépanyl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 43 en remplaçant au stade C' le triphénylbismuth par le tri(2,4-dichlorophényl)bismuth.

EXEMPLE 60 : (S)4-{{[5-({[1-(2,5-Dichlorophényl)-3-azépanyl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 43 en remplaçant au stade C' le triphénylbismuth par le tri(2,5-dichlorophényl)bismuth .

EXEMPLE 61 : (S)4-{{[5-({[1-(2,5-Dichlorobenzyl)-3-azépanyl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 42 en remplaçant au stade C le 2-chlorobenzaldéhyde par le 2,5-dichlorobenzaldéhyde.

EXEMPLE 62 : (S)4-{{[5-({[1-(3,5-Dichlorobenzyl)-3-azépanyl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 42 en remplaçant au stade C le 2-chlorobenzaldéhyde par le 3,5-dichlorobenzaldéhyde.

EXEMPLE 63 : (S)4-{{[5-({[1-(3,5-Dichlorophényl)-3-azépanyl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 43 en remplaçant au stade C' le triphénylbismuth par le tri(3,5-dichlorophényl)bismuth .

EXEMPLE 64 : (S)4-{[5-({[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-3-azépanyl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile

5 On procède comme dans l'Exemple 42 en remplaçant au stade C le 2-chlorobenzaldéhyde par le 3,4-dichlorobenzaldéhyde.

EXEMPLE 65 : (S)4-{[5-({[1-(3,4-Dichlorophényl)-3-azépanyl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile

10 On procède comme dans l'Exemple 43 en remplaçant au stade C' le triphénylbismuth par le tri(3,4-dichlorophényl)bismuth .

EXEMPLE 66 : (S)4-{[5-({[1-(2,3-Dichlorophényl)-3-azépanyl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 43 en remplaçant au stade C' le triphénylbismuth par le tri(2,3-dichlorophényl)bismuth .

15 **EXEMPLE 67 :** (S)4-{[5-({[1-(2,3-Dichlorobenzyl)-3-azépanyl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 42 en remplaçant au stade C le 2-chlorobenzaldéhyde par le 2,3-dichlorobenzaldéhyde.

EXEMPLE 68 : (S)4-{[5-({[1-(4-Chloro-2-méthylphényl)-3-azépanyl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile

20 On procède comme dans l'Exemple 43 en remplaçant au stade C' le triphénylbismuth par le tri(4-chloro-2-méthylphényl)bismuth .

EXEMPLE 69 : (S)4-{[5-({[1-(4-Fluoro-2-méthylphényl)-3-azépanyl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 43 en remplaçant au stade C' le triphénylbismuth par le tri(4-fluoro-2-méthylphényl)bismuth.

5 **EXEMPLE 70 :** (S)4-{[5-({[1-(2,4-Diméthylphényl)-3-azépanyl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 43 en remplaçant au stade C' le triphénylbismuth par le tri(2,4-diméthylphényl)bismuth.

10 **EXEMPLE 71 :** (S)4-{[5-({[1-(2,4-Diméthylbenzyl)-3-azépanyl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 42 en remplaçant au stade C le 2-chlorobenzaldéhyde par le 2,4-diméthylbenzaldéhyde.

EXEMPLE 72 : (S)4-{[3-({[1-(2-Méthylbenzyl)-3-azépanyl]amino}méthyl)-4-pyridinyl]méthyl}benzonitrile

15 On procède comme dans l'Exemple 42 en remplaçant au stade C le 2-chlorobenzaldéhyde par le 2-méthylbenzaldéhyde et en remplaçant au stade E le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 20.

EXEMPLE 73 : (S)4-{[5-({[1-(2-Chlorobenzyl)-3-azépanyl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}cyclohexanecarbonitrile

20 On procède comme dans l'Exemple 42 en remplaçant au stade E le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 10.

EXEMPLE 74 : (S)N-({1-[(1-Cyano-4-pipéridinyl)méthyl]-1*H*-imidazol-5-yl}méthyl)-N-[1-(2-méthylbenzyl)-3-azépanyl]amine

On procède comme dans l'Exemple 42 en remplaçant au stade C le 2-chlorobenzaldéhyde par le 2-méthylbenzaldéhyde et au stade E le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 13.

EXEMPLE 75 : (S)4-{1-[5-({[1-(2-Méthylbenzyl)-3-azépanyl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]éthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 42 en remplaçant au stade C le 2-chlorobenzaldéhyde par le 2-méthylbenzaldéhyde et au stade E le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 5.

EXEMPLE 76 : (S)4-{{[1-(2-Méthylbenzyl)-3-azépanyl](3-pyridinylméthyl)amino}méthyl} benzonitrile

Stade A : 4-({[1-(2-Méthylbenzyl)-3-azépanyl]amino}méthyl)benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 42 en remplaçant au stade C le 2-chlorobenzaldéhyde par le 2-méthylbenzaldéhyde et au stade E le composé obtenu dans la Préparation 2 par le 4-formylbenzonitrile.

Stade B : (S)4-{{[1-(2-Méthylbenzyl)-3-azépanyl](3-pyridinylméthyl)amino]méthyl} benzonitrile

On procède comme au stade E de l'Exemple 42 à partir du composé obtenu au stade A en remplaçant le composé obtenu dans la Préparation 2 par le nicotinaldéhyde.

EXEMPLE 77 : (S)4-{[5-(2-{[1-(2-Méthylbenzyl)-3-azépanyl]amino}éthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 42 en remplaçant au stade C le 2-chlorobenzaldéhyde par le 2-méthylbenzaldéhyde et au stade E le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 19.

EXAMPLE 78 : (S)4-{{5-({[1-(3-Chlorophényl)-3-azépanyl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}cyclohexanecarbonitrile

On procède comme dans l'Exemple 43 en remplaçant au stade C' le triphénylbismuth par le tri(3-chlorophényl)bismuth, et en remplaçant au stade E le composé obtenu dans la 5 Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 10.

EXAMPLE 79 : (S)4-{{5-({[1-(3-Chlorobenzyl)-3-azépanyl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}cyclohexanecarbonitrile

On procède comme dans l'Exemple 42 en remplaçant au stade C le 2-chlorobenzaldéhyde par le 3-chlorobenzaldéhyde et au stade E le composé obtenu dans la Préparation 2 par le 10 composé obtenu dans la Préparation 10.

EXAMPLE 80 : (S)3-{{(1-Benzyl-1*H*-imidazol-5-yl)méthyl]amino}-1-(2-méthylbenzyl)-2-azépanone

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade C le bromure de benzyle par le 1-(chlorométhyl)-2-méthylbenzène et au stade E le composé obtenu dans la 15 Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 1.

EXAMPLE 81 : (S)3-{{[1-(4-Fluorobenzyl)-1*H*-imidazol-5-yl)méthyl]amino}-1-(3-méthylbenzyl)-2-azépanone

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade C le bromure de benzyle par le 1-(chlorométhyl)-3-méthylbenzène et au stade E le composé obtenu dans la 20 Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 3.

EXAMPLE 82 : (S)1-(2-Méthylbenzyl)-3-{{[1-(4-méthylbenzyl)-1*H*-imidazol-5-yl]méthyl]amino}-2-azépanone

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade C le bromure de benzyle par le 1-(chlorométhyl)-2-méthylbenzène et au stade E le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 4.

EXEMPLE 83 : (S)4-{1-[5-({[1-(3-Méthylbenzyl)-2-oxo-3-azépanyl]amino}méthyl)-
5 1*H*-imidazol-1-yl]éthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade C le bromure de benzyle par le 1-(chlorométhyl)-3-méthylbenzène et au stade E le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 5.

EXEMPLE 84 : (S)4-{1-Méthyl-1-[5-({[1-(2-méthylbenzyl)-2-oxo-3-azépanyl]amino}
10 méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]éthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade C le bromure de benzyle par le 1-(chlorométhyl)-2-méthylbenzène et au stade E le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 6.

EXEMPLE 85 : (S)1-(3-Méthylbenzyl)-3-({[1-(4-pyridinylméthyl)-1*H*-imidazol-5-yl]
15 méthyl}amino)-2-azépanone

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade C le bromure de benzyle par le 1-(chlorométhyl)-3-méthylbenzène et au stade E le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 7.

EXEMPLE 86 : (S)3-({[1-(Cyclohexylméthyl)-1*H*-imidazol-5-yl]méthyl}amino)-1-(2-
20 méthylbenzyl)-2-azépanone

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade C le bromure de benzyle par le 1-(chlorométhyl)-2-méthylbenzène et au stade E le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 8.

EXEMPLE 87 : (S)4-{[5-({[1-(3-Méthylbenzyl)-2-oxo-3-azépanyl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}cyclohexanecarboxamide

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade C le bromure de benzyle par le 1-(chlorométhyl)-3-méthylbenzène et au stade E le composé obtenu dans la

5 Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 9.

EXEMPLE 88 : (S)4-{[5-({[1-(2-Méthylbenzyl)-2-oxo-3-azépanyl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}cyclohexanecarbonitrile

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade C le bromure de benzyle par le 1-(chlorométhyl)-2-méthylbenzène et au stade E le composé obtenu dans la

10 Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 10.

EXEMPLE 89 : (S)4-{[5-({[1-(2-Méthylbenzyl)-2-oxo-3-azépanyl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}-1-pipéridinecarboxylate de méthyle

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade C le bromure de benzyle par le 1-(chlorométhyl)-2-méthylbenzène et au stade E le composé obtenu dans la

15 Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 11.

Une salification est réalisée avec de l'acide fumrique pour conduire au fumarate correspondant.

Microanalyse élémentaire :

| | C% | H% | N% |
|--|----|----|----|
|--|----|----|----|

| | | | |
|-------------|-------|------|-------|
| Théorique : | 61,73 | 7,08 | 12,00 |
| Trouvée : | 61,81 | 6,75 | 11,91 |

EXEMPLE 90 : (S)4-{[5-({[1-(2-Méthylbenzyl)-2-oxo-3-azépanyl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}-1-pipéridinecarboxamide

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade C le bromure de benzyle par le 1-(chlorométhyl)-2-méthylbenzène et au stade E le composé obtenu dans la

25 Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 12.

EXEMPLE 91 : (S)3-[{(1-[(1-Cyano-4-pipéridinyl)méthyl]-1*H*-imidazol-5-yl}méthyl]amino]-1-(3-méthylbenzyl)-2-azépanone

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade C le bromure de benzyle par le 1-(chlorométhyl)-3-méthylbenzène et au stade E le composé obtenu dans la 5 Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 13.

EXEMPLE 92 : (S)4-{2-[5-({[1-(2-Méthylbenzyl)-2-oxo-3-azépanyl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]éthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade C le bromure de benzyle par le 1-(chlorométhyl)-2-méthylbenzène et au stade E le composé obtenu dans la 10 Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 14.

EXEMPLE 93 : (S)3-[{(1-[3-(4-Chlorophényl)propyl]-1*H*-imidazol-5-yl}méthyl]amino]-1-(3-méthylbenzyl)-2-azépanone

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade C le bromure de benzyle par le 1-(chlorométhyl)-3-méthylbenzène et au stade E le composé obtenu dans la 15 Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 15.

EXEMPLE 94 : (S)1-(2-Chlorobenzyl)-3-({[1-(4-chlorobenzyl)-1*H*-imidazol-5-yl]méthyl}amino)-2-azépanone

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade C le bromure de benzyle par le 1-(chlorométhyl)-2-chlorobenzène et au stade E le composé obtenu dans la Préparation 2 20 par le composé obtenu dans la Préparation 16.

EXEMPLE 95 : (S)3-({[1-(4-Bromobenzyl)-1*H*-imidazol-5-yl]méthyl}amino)-1-(3-chlorobenzyl)-2-azépanone

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade C le bromure de benzyle par le 1-(chlorométhyl)-3-chlorobenzène et au stade E le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 17.

5 **EXAMPLE 96 :** (S)4-{1-[5-({[1-(2-Chlorobenzyl)-2-oxo-3-azéanyl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]éthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade C le bromure de benzyle par le 1-(chlorométhyl)-2-chlorobenzène et au stade E le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 5.

10 **EXAMPLE 97 :** (S)1-(3-Chlorobenzyl)-3-({[1-(4-pyridinylméthyl)-1*H*-imidazol-5-yl]méthyl}amino)-2-azépanone

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade C le bromure de benzyle par le 1-(chlorométhyl)-3-chlorobenzène et au stade E le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 7.

15 **EXAMPLE 98 :** (S)4-{[5-({[1-(2-Chlorobenzyl)-2-oxo-3-azéanyl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}cyclohexanecarbonitrile

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade C le bromure de benzyle par le 1-(chlorométhyl)-2-chlorobenzène et au stade E le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 10.

20 **EXAMPLE 99 :** (S)1-(3-Chlorobenzyl)-3-[({1-[(1-cyano-4-pipéridinyl)méthyl]-1*H*-imidazol-5-yl}méthyl)amino]-2-azépanone

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade C le bromure de benzyle par le 1-(chlorométhyl)-3-chlorobenzène et au stade E le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 13.

EXEMPLE 100 : (S)1-(2-Chlorobenzyl)-3-({[1-(3-phénylpropyl)-1*H*-imidazol-5-yl]méthyl}amino)-2-azépanone

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade C le bromure de benzyle par le 1-(chlorométhyl)-2-chlorobenzène et au stade E le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 18.

EXEMPLE 101 : (S)N-[(1-Benzyl-1*H*-imidazol-5-yl)méthyl]-N-[1-(2-méthylbenzyl)-3-azépanyl]amine

On procède comme dans l'Exemple 42 en remplaçant au stade C le 2-chlorobenzaldéhyde par le 2-méthylbenzaldéhyde et au stade E le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 1.

EXEMPLE 102 : (S)N-{{[1-(4-Fluorobenzyl)-1*H*-imidazol-5-yl]méthyl}-N-[1-(3-méthylbenzyl)-3-azépanyl]amine

On procède comme dans l'Exemple 42 en remplaçant au stade C le 2-chlorobenzaldéhyde par le 3-méthylbenzaldéhyde et au stade E le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 3.

EXEMPLE 103 : (S)N-[1-(2-Méthylbenzyl)-3-azépanyl]-N-{{[1-(4-méthylbenzyl)-1*H*-imidazol-5-yl]méthyl}amine

On procède comme dans l'Exemple 42 en remplaçant au stade C le 2-chlorobenzaldéhyde par le 2-méthylbenzaldéhyde et au stade E le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 4.

EXEMPLE 104 : (S)4-{{1-[5-({[1-(3-Méthylbenzyl)-3-azépanyl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]éthyl}benzonitrile

- 50 -

On procède comme dans l'Exemple 42 en remplaçant au stade C le 2-chlorobenzaldéhyde par le 3-méthylbenzaldéhyde et au stade E le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 5.

EXEMPLE 105 : (S)4-{1-Méthyl-1-[5-({[1-(2-méthylbenzyl)-3-azépanyl]amino}méthyl)-1H-imidazol-1-yl]éthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 42 en remplaçant au stade C le 2-chlorobenzaldéhyde par le 2-méthylbenzaldéhyde et au stade E le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 6.

EXEMPLE 106 : (S)N-[1-(3-Méthylbenzyl)-3-azépanyl]-N-[1-(4-pyridinylméthyl)-1H-imidazol-5-yl]méthylamine

On procède comme dans l'Exemple 42 en remplaçant au stade C le 2-chlorobenzaldéhyde par le 3-méthylbenzaldéhyde et au stade E le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 7.

EXEMPLE 107 : (S)N-[1-(Cyclohexylméthyl)-1H-imidazol-5-yl]méthyl-N-[1-(2-méthylbenzyl)-3-azépanyl]amine

On procède comme dans l'Exemple 42 en remplaçant au stade C le 2-chlorobenzaldéhyde par le 2-méthylbenzaldéhyde et au stade E le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 8.

EXEMPLE 108 : (S)4-{[5-({[1-(3-Méthylbenzyl)-3-azépanyl]amino}méthyl)-1H-imidazol-1-yl]méthyl}cyclohexanecarboxamide

On procède comme dans l'Exemple 42 en remplaçant au stade C le 2-chlorobenzaldéhyde par le 3-méthylbenzaldéhyde et au stade E le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 9.

EXEMPLE 109 : (S)4-{[5-({[1-(2-Méthylbenzyl)-3-azépanyl]amino}méthyl)-1H-imidazol-1-yl]méthyl}cyclohexanecarbonitrile

On procède comme dans l'Exemple 42 en remplaçant au stade C le 2-chlorobenzaldéhyde par le 2-méthylbenzaldéhyde et au stade E le composé obtenu dans la Préparation 2 par le 5 composé obtenu dans la Préparation 10.

EXEMPLE 110 : (S)4-{[5-({[1-(3-Méthylbenzyl)-3-azépanyl]amino}méthyl)-1H-imidazol-1-yl]méthyl}-1-piperidinecarboxylate de méthyle

On procède comme dans l'Exemple 42 en remplaçant au stade C le 2-chlorobenzaldéhyde par le 3-méthylbenzaldéhyde et au stade E le composé obtenu dans la Préparation 2 par le 10 composé obtenu dans la Préparation 11.

EXEMPLE 111 : (S)4-{[5-({[1-(2-Méthylbenzyl)-3-azépanyl]amino}méthyl)-1H-imidazol-1-yl]méthyl}-1-pipéridinecarboxamide

On procède comme dans l'Exemple 42 en remplaçant au stade C le 2-chlorobenzaldéhyde par le 2-méthylbenzaldéhyde et au stade E le composé obtenu dans la Préparation 2 par le 15 composé obtenu dans la Préparation 12.

EXEMPLE 112 : (S)N-({1-[(1-Cyano-4-pipéridinyl)méthyl]-1H-imidazol-5-yl}méthyl)-N-[1-(3-méthylbenzyl)-3-azépanyl]amine

On procède comme dans l'Exemple 42 en remplaçant au stade C le 2-chlorobenzaldéhyde par le 3-méthylbenzaldéhyde et au stade E le composé obtenu dans la Préparation 2 par le 20 composé obtenu dans la Préparation 13.

EXEMPLE 113 : (S)4-{2-[5-({[1-(2-Méthylbenzyl)-3-azépanyl]amino}méthyl)-1H-imidazol-1-yl]éthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 42 en remplaçant au stade C le 2-chlorobenzaldéhyde par le 2-méthylbenzaldéhyde et au stade E le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 14.

EXAMPLE 114 : (S)N-[{1-(4-Chlorobenzyl)-1H-imidazol-5-yl]méthyl}-N-[1-(3-méthylbenzyl)-3-azépanyl]amine

On procède comme dans l'Exemple 42 en remplaçant au stade C le 2-chlorobenzaldéhyde par le 3-méthylbenzaldéhyde et au stade E le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 16.

EXAMPLE 115 : (S)N-[1-(2-Chlorobenzyl)-3-azépanyl]-N-[{1-(4-chlorobenzyl)-1H-imidazol-5-yl]méthyl}amine

On procède comme dans l'Exemple 42 en remplaçant au stade E le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 16.

EXAMPLE 116 : (S)N-[{1-(4-Bromobenzyl)-1H-imidazol-5-yl]méthyl}-N-[1-(3-chlorobenzyl)-3-azépanyl]amine

On procède comme dans l'Exemple 42 en remplaçant au stade C le 2-chlorobenzaldéhyde par le 3-chlorobenzaldéhyde et au stade E le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 17.

EXAMPLE 117 : (S)4-{1-[5-({[1-(2-Chlorobenzyl)-3-azépanyl]amino}méthyl)-1H-imidazol-1-yl]éthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 42 en remplaçant au stade E le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 5.

EXAMPLE 118 : (S)N-[1-(3-Chlorobenzyl)-3-azépanyl]-N-[{1-(4-pyridinylméthyl)-1H-imidazol-5-yl]méthyl}amine

On procède comme dans l'Exemple 42 en remplaçant au stade C le 2-chlorobenzaldéhyde par le 3-chlorobenzaldéhyde et au stade E le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 7.

EXAMPLE 119 : (S)4-{{5-({[1-(2-Chlorobenzyl)-3-azépanyl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl}méthyl}cyclohexanecarbonitrile

On procède comme dans l'Exemple 42 en remplaçant au stade E le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 10.

EXAMPLE 120 : (S)N-[1-(3-Chlorobenzyl)-3-azépanyl]-N-{{1-[(1-cyano-4-pipéridinyl)méthyl]-1*H*-imidazol-5-yl}méthyl}amine

On procède comme dans l'Exemple 42 en remplaçant au stade C le 2-chlorobenzaldéhyde par le 3-chlorobenzaldéhyde et au stade E le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 13.

EXAMPLE 121 : (S)N-[(1-Benzyl-1*H*-imidazol-5-yl)méthyl]-N-[1-(2-chlorobenzyl)-3-azépanyl]amine

On procède comme dans l'Exemple 42 en remplaçant au stade E le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 1.

EXAMPLE 122 : (S)4-{{5-({[1-(2,4-Diméthylbenzyl)-2-oxo-3-azépanyl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl}méthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade C le bromure de benzyle par le 1-(chlorométhyl)-2,4-diméthylbenzène et en remplaçant au stade E le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 19.

EXAMPLE 123 : (S)3-({[1-(4-Bromobenzyl)-1*H*-imidazol-5-yl]méthyl}amino)-1-(2-méthylbenzyl)-2-azépanone

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade C le bromure de benzyle par le 1-(chlorométhyl)-2-méthylbenzène et en remplaçant au stade E le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 17.

Une salification est réalisée avec de l'acide chlorhydrique pour conduire au bischlorhydrate correspondant.

Microanalyse élémentaire :

| | C% | H% | N% | Cl% | Br% |
|-------------|-------|------|-------|-------|-------|
| Théorique : | 54,17 | 5,64 | 10,11 | 12,79 | 14,41 |
| Trouvée : | 54,22 | 5,60 | 10,13 | 13,00 | 14,00 |

10 **EXEMPLE 124 : (S)3-({[1-(4-Chlorobenzyl)-1H-imidazol-5-yl]méthyl}amino)-1-(2-méthylbenzyl)-2-azépanone**

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade C le bromure de benzyle par le 1-(chlorométhyl)-2-méthylbenzène et en remplaçant au stade E le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 16.

15 Une salification est réalisée avec de l'acide chlorhydrique pour conduire au bischlorhydrate correspondant.

Microanalyse élémentaire :

| | C% | H% | N% | Cl% |
|-------------|-------|------|-------|-------|
| Théorique : | 58,89 | 6,13 | 10,99 | 20,86 |
| Trouvée : | 58,90 | 6,13 | 10,98 | 21,14 |

EXEMPLE 125 : (S)3-({[1-(4-Fluorobenzyl)-1H-imidazol-5-yl]méthyl}amino)-1-(2-méthylbenzyl)-2-azépanone

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade C le bromure de benzyle par le 1-(chlorométhyl)-2-méthylbenzène et en remplaçant au stade E le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 3.

25 Une salification est réalisée avec de l'acide chlorhydrique pour conduire au bischlorhydrate correspondant.

Microanalyse élémentaire :

| | C% | H% | N% | Cl% |
|-------------|-------|------|-------|-------|
| Théorique : | 60,85 | 6,33 | 11,35 | 14,37 |
| Trouvée : | 60,54 | 6,34 | 11,32 | 14,64 |

5 **EXAMPLE 126 : (S)4-{{5-({{1-(2,4-Diméthylbenzyl)-2-oxo-3-azépanyl]amino}méthyl}-1*H*-imidazol-1-yl)méthyl}benzonitrile**

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade C le bromure de benzyle par le 1-(chlorométhyl)-2,4-diméthylbenzène.

10 Une salification est réalisée avec de l'acide fumarique pour conduire au fumarate correspondant.

Microanalyse élémentaire :

| | C% | H% | N% |
|-------------|-------|------|-------|
| Théorique : | 66,70 | 6,33 | 12,56 |
| Trouvée : | 66,10 | 6,18 | 12,12 |

15 **EXAMPLE 127 : 4-{{5-({{(3*S*)-1-(3-Fluorobenzyl)-2-oxoazépanyl]amino}méthyl}-1*H*-imidazol-1-yl)méthyl}benzonitrile**

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade C le bromure de benzyle par le 1-(chlorométhyl)-3-fluorobenzène.

Microanalyse élémentaire

| | C% | H% | N% |
|-------------|-------|------|-------|
| Théorique : | 58,68 | 5,55 | 13,69 |
| Trouvée : | 58,61 | 5,28 | 13,49 |

EXAMPLE 128 : 4-{{5-({{(3*S*)-1-(2,4-Difluorobenzyl)-2-oxoazépanyl]amino}méthyl}-1*H*-imidazol-1-yl)méthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade C le bromure de benzyle par le 1-(chlorométhyl)-2,4-difluorobenzène.

Microanalyse élémentaire

| | C% | H% | N% |
|-------------|-------|------|-------|
| Théorique : | 57,48 | 5,21 | 13,41 |
| Trouvée : | 55,93 | 4,80 | 12,68 |

**EXEMPLE 129 : 4-{{[5-((3S)-1-(3,4-Difluorobenzyl)-2-oxoazépanyl]amino}méthyl)-
5 1H-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile**

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade C le bromure de benzyle par le 1-(chlorométhyl)-3,4-difluorobenzène.

Microanalyse élémentaire

| | C% | H% | N% |
|-------------|-------|------|-------|
| Théorique : | 57,48 | 5,21 | 13,41 |
| Trouvée : | 57,43 | 5,02 | 13,28 |

**EXEMPLE 130 : 4-{{[5-((3S)-1-(3,5-Difluorobenzyl)-2-oxoazépanyl]amino}méthyl)-
1H-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile**

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade C le bromure de benzyle par le 1-(chlorométhyl)-3,5-difluorobenzène.

Microanalyse élémentaire

| | C% | H% | N% |
|-------------|-------|------|-------|
| Théorique : | 57,48 | 5,21 | 13,41 |
| Trouvée : | 57,96 | 4,98 | 13,35 |

**20 EXEMPLE 131 : 4-{{[5-((3S)-1-(2,4,6-Trifluorobenzyl)-2-oxoazépanyl]-
amino}méthyl)-1H-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile**

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade C le bromure de benzyle par le 1-(chlorométhyl)-2,4,6-trifluorobenzène.

Microanalyse élémentaire

| | C% | H% | N% |
|-------------|-------|------|-------|
| Théorique : | 55,56 | 4,85 | 12,96 |
| Trouvée : | 55,32 | 4,63 | 12,48 |

EXEMPLE 132 : 4-{{[5-({[(3S)-1-(2,3,4,5,6-Pentafluorobenzyl)-2-oxoazépanyl]amino}-méthyl)-1H-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade C le bromure de benzyle par le 1-(chlorométhyl)-2,3,4,5,6-pentafluorobenzène.

5 Microanalyse élémentaire

| | C% | H% | N% |
|-------------|-------|------|-------|
| Théorique : | 52,10 | 4,20 | 12,15 |
| Trouvée : | 51,67 | 4,12 | 11,61 |

EXEMPLE 133 : 4-{{[5-({[(3S)-1-(2,3,4,5,6-Pentafluorobenzyl)-2-oxoazépanyl]amino}méthyl)-1H-imidazol-1-yl]méthyl}benzamide

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade C le bromure de benzyle par le 1-(chlorométhyl)-2,3,4,5,6-pentafluorobenzène et au stade E le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 21.

10 Microanalyse élémentaire

| | C% | H% | N% |
|-------------|-------|------|-------|
| Théorique : | 52,10 | 4,20 | 12,15 |
| Trouvée : | 51,67 | 4,12 | 11,61 |

EXEMPLE 134 : 4-{{[5-({[(3S)-1-(2,5-Difluorobenzyl)azépanyl]amino}méthyl)-1H-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile

20 On procède comme dans l'Exemple 42 en remplaçant au stade C le 2-chlorobenzaldéhyde par le 2,5-difluorobenzaldéhyde.

Masse $[\text{MH}]^+ = 436$

EXEMPLE 135 : 4-{{[5-({[(3S)-1-(2,3-Difluorobenzyl)azépanyl]amino}méthyl)-1H-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 42 en remplaçant au stade C le 2-chlorobenzaldéhyde par le 2,3-difluorobenzaldéhyde.

Masse [MH]⁺=436

EXEMPLE 136 : 4-{{[5-({[(3S)-1-(2-Fluoro-4-méthoxybenzyl)azépanyl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile

5

On procède comme dans l'Exemple 42 en remplaçant au stade C le 2-chlorobenzaldéhyde par le 2-fluoro-4-méthoxybenzaldéhyde.

Masse [MH]⁺=448

EXEMPLE 137 : 4-{{[5-({[(3S)-1-(2-Chloro-4-fluorobenzyl)azépanyl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile

10

On procède comme dans l'Exemple 42 en remplaçant au stade C le 2-chlorobenzaldéhyde par le 2-chloro-4-fluorobenzaldéhyde.

Masse [MH]⁺=452

EXEMPLE 138 : 4-{{[5-({[(3S)-1-(2,3-Dichlorobenzyl)azépanyl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile

15

On procède comme dans l'Exemple 42 en remplaçant au stade C le 2-chlorobenzaldéhyde par le 2,3-dichlorobenzaldéhyde.

Masse [MH]⁺=468

EXEMPLE 139 : 4-{{[5-({[(3S)-1-(4-Bromobenzyl)azépanyl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile

20

On procède comme dans l'Exemple 42 en remplaçant au stade C le 2-chlorobenzaldéhyde par le 4-bromobenzaldéhyde.

Masse [MH]⁺=478

EXEMPLE 140 : 4-{{[5-({[(3S)-1-(3-Bromobenzyl)azépanyl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 42 en remplaçant au stade C le 2-chlorobenzaldéhyde par le 3-bromobenzaldéhyde.

5 Masse [MH]⁺=478

EXEMPLE 141 : 4-{{[5-({[(3S)-1-(4-Isopropylbenzyl)azépanyl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 42 en remplaçant au stade C le 2-chlorobenzaldéhyde par le 4-isopropylbenzaldéhyde.

10 Masse [MH]⁺=442

EXEMPLE 142 : 4-{{[5-({[(3S)-1-(2,3-Diméthylbenzyl)azépanyl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 42 en remplaçant au stade C le 2-chlorobenzaldéhyde par le 2,3-diméthylbenzaldéhyde.

15 Masse [MH]⁺=428

EXEMPLE 143 : 4-{{[5-({[(3S)-1-(2,5-Diméthylbenzyl)azépanyl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 42 en remplaçant au stade C le 2-chlorobenzaldéhyde par le 2,5-diméthylbenzaldéhyde.

20 Masse [MH]⁺=428

EXEMPLE 144 : 4-{{[5-({[(3S)-1-(4-Tert-butyliméthylbenzyl)azépanyl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 42 en remplaçant au stade C le 2-chlorobenzaldéhyde

par le 4-*tert*-butylbenzaldéhyde.

Masse [MH]⁺=456

EXEMPLE 145 : 4-{{[5-({[(3S)-1-(2-Phénoxybenzyl)azépanyl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile

5 On procède comme dans l'Exemple 42 en remplaçant au stade C le 2-chlorobenzaldéhyde par le 2-phénoxybenzaldéhyde.

Masse [MH]⁺=492

EXEMPLE 146 : 4-({5-[(3S)-1-[2-(Benzyl)oxy]benzyl]azépanyl}amino)méthyl]-1*H*-imidazol-1-yl}méthyl}benzonitrile

10 On procède comme dans l'Exemple 42 en remplaçant au stade C le 2-chlorobenzaldéhyde par le 2-(benzyl)oxybenzaldéhyde.

Masse [MH]⁺=506

EXEMPLE 147 : (3S)-3-({[5-(4-Chlorobenzyl)-4-isoxazolyl]méthyl}amino)-1-(2-méthylbenzyl)-2-azépanone

15 On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade C le chlorure de benzyle par le 1-bromo-2-méthylbenzène et au stade E le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 22.

Microanalyse élémentaire

| | C% | H% | N% |
|-------------|-------|------|------|
| Théorique : | 63,29 | 6,16 | 8,86 |
| Trouvée : | 63,29 | 6,10 | 8,76 |

EXEMPLE 148 : 4-{{[5-({[(3S)-1-(Cyclohexylméthyl)-2-oxoazépanyl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade C le chlorure de benzyle par

le bromométhylcyclohexane.

Microanalyse élémentaire

| | C% | H% | N% |
|-------------|-------|------|-------|
| Théorique : | 60,97 | 7,16 | 14,22 |
| Trouvée : | 61,16 | 6,81 | 13,52 |

EXEMPLE 149 : 4-{{[5-({[(3S)-1-(3-Bromobenzyl)-2-oxoazépanyl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade C le chlorure de benzyle par le chlorure de 3-bromobenzyle.

10 Masse : $[\text{MH}]^+ = 573$

EXEMPLE 150: 4-{{[5-({[(3S)-1-(3,5-Dibromobenzyl)-2-oxoazépanyl]amino}méthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade C le chlorure de benzyle par le chlorure de 3,5-dibromobenzyle.

15 Microanalyse élémentaire

| | C% | H% | N% |
|-------------|-------|------|-------|
| Théorique : | 46,61 | 4,22 | 10,87 |
| Trouvée : | 47,47 | 4,27 | 10,63 |

EXEMPLE 151: *N*-(3*S*)-1-(3-Chlorobenzyl)-2-oxoazépanyl]-2-[1-(4-cyanobenzyl)-1*H*-imidazol-5-yl]acétamide

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au stade C le chlorure de benzyle par le chlorure de 3-chlorobenzyle et au stade E le composé obtenu dans la Préparation 2 par le composé obtenu dans la Préparation 23.

Microanalyse élémentaire

| | C% | H% | N% | Cl% |
|-------------|-------|------|-------|-------|
| Théorique : | 60,94 | 5,32 | 13,67 | 13,94 |
| Trouvée : | 60,22 | 5,26 | 13,59 | 14,52 |

EXEMPLE 152 : 4-[{[1-(3-Chlorobenzyl)-2-oxo-3-azépanyl]amino}(1*H*-imidazol-5-yl)méthyl]benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au C le chlorure de benzyle par le 1-chloro-3-(chlorométhyl)benzène et en remplaçant au stade E la préparation 2 par la

5 préparation 24.

EXEMPLE 153 : 4-[{[1-(3-Chlorobenzyl)-2-oxo-3-azépanyl]amino}(1-méthyl-1*H*-imidazol-5-yl)méthyl]benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au C le chlorure de benzyle par le 1-chloro-3-(chlorométhyl)benzène et en remplaçant au stade E la préparation 2 par la

10 préparation 25.

EXEMPLE 154 : 4-[2-{[1-(3-Chlorobenzyl)-2-oxo-3-azépanyl]amino}-2-(1*H*-imidazol-5-yl)éthyl]benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au C le chlorure de benzyle par le 1-chloro-3-(chlorométhyl)benzène et en remplaçant au stade E la préparation 2 par la

15 préparation 26.

EXEMPLE 155 : 4-[2-{[1-(3-Chlorobenzyl)-2-oxo-3-azépanyl]amino}-2-(1-méthyl-1*H*-imidazol-5-yl)éthyl]benzonitrile

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au C le chlorure de benzyle par le 1-chloro-3-(chlorométhyl)benzène et en remplaçant au stade E la préparation 2 par la

20 préparation 27.

EXEMPLE 156 : 1-(3-Chlorobenzyl)-3-[(4-chlorophényl)(1*H*-imidazol-5-yl)méthyl]amino}-2-azépanone

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au C le chlorure de benzyle par le 1-chloro-3-(chlorométhyl)benzène et en remplaçant au stade E la préparation 2 par la préparation 28.

EXEMPLE 157 : 1-(3-Chlorobenzyl)-3-[(4-chlorophényl)(1-méthyl-1*H*-imidazol-5-yl)méthyl]amino}-2-azépanone

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au C le chlorure de benzyle par le 1-chloro-3-(chlorométhyl)benzène et en remplaçant au stade E la préparation 2 par la préparation 29.

EXEMPLE 158 : 1-(3-Chlorobenzyl)-3-[(2-(4-chlorophényl)-1-(1*H*-imidazol-5-yl)éthyl]amino}-2-azépanone

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au C le chlorure de benzyle par le 1-chloro-3-(chlorométhyl)benzène et en remplaçant au stade E la préparation 2 par la préparation 30.

EXEMPLE 159 : 1-(3-Chlorobenzyl)-3-[(2-(4-chlorophényl)-1-(1-méthyl-1*H*-imidazol-5-yl)éthyl]amino}-2-azépanone

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant au C le chlorure de benzyle par le 1-chloro-3-(chlorométhyl)-benzène et en remplaçant au stade E la préparation 2 par la préparation 31.

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

EXEMPLE A : Tests enzymatiques

Les deux enzymes FTase et GGTase-I ont été purifiées à partir de cerveaux de rat. Après broyage et centrifugation, le surnageant est précipité au sulfate d'ammonium à 30% et le surnageant correspondant soumis à une autre précipitation au sulfate d'ammonium à 50%.

Le culot est alors passé sur une colonne de phényl agarose et les fractions collectées après élution au chlorure de sodium sont évaluées pour leur teneur enzymatique selon la méthode de "scintillation proximity assay" décrite ci-dessous. Les fractions correspondant à l'une ou l'autre des deux enzymes sont alors regroupées et congelées à -80°C jusqu'à utilisation.

5 Le dosage de l'activité enzymatique de la FTase est réalisé en plaques de 96 puits par la méthode radioactive de scintillation proximity assay. Le substrat accepteur composé de la séquence carboxyterminale de la lamine B (YRASNRSCLM) couplée à la biotine est incubé en présence du substrat donneur radiomarqué (le [³H]farnésyl pyrophosphate), et de diverses concentrations de composés à tester dans le DMSO. La réaction est initiée à 37°C
10 en ajoutant l'enzyme FTase pour une durée d'une heure, puis stoppée avec un tampon approprié contenant une suspension de billes imprégnées de scintillant. Ces billes sont de plus couplées à la streptavidine pour piéger, par couplage à la biotine, le peptide susceptible d'être farnésylé et mettre ainsi en contact le farnésyl radiomarqué avec le scintillant. Les plaques sont lues dans un compteur pour radioactivité et les données
15 converties en pourcentages du contrôle pour exprimer les résultats sous forme de concentration du produit testé entraînant 50% d'inhibition de la farnésylation (IC50).

Pour la GGTase-I, un test équivalent a été utilisé en remplaçant le substrat accepteur par la séquence biotinylée TKCVIL et le substrat donneur par du [³H]géranylgeranyl pyrophosphate.

20 Résultats :

Les composés de la présente invention possèdent des IC50 de l'ordre du nanomolaire vis à vis de la FTase, révélant leur caractère de puissant inhibiteur de cet enzyme, et présentent une sélectivité importante par rapport à la GGTase-I, les IC50 étant alors seulement de l'ordre du micromolaire.

25 EXAMPLE B : Tests de prolifération cellulaire

a) La lignée RAT2 de fibroblastes de rat et un transfectant correspondant à l'insertion du gène v-H-ras ont été utilisés pour tester la puissance cellulaire des produits revendiqués.

Les cellules RAT2 permettent de caractériser la toxicité intrinsèque du produit testé, alors que les cellules transfectées qui exhibent une morphologie altérée et une vitesse de croissance plus rapide, servent à mesurer l'effet spécifique recherché sur la FTase intracellulaire.

5 Les cellules parentales et transfectées sont ensemencées en plaques 96 puits pour la culture cellulaire en présence de milieu contenant 10% de sérum. Vingt-quatre heures après, les produits à tester sont ajoutés dans le même milieu sur une période de quatre jours et la quantité finale de cellules est estimée indirectement par la méthode de viabilité cellulaire au bromure de 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-2,5-diphényltétrazolium 10 (MTT).

Résultats :

15 Un ralentissement de la croissance des cellules transfectées par v-H-ras est observé pour les composés de l'invention dans la gamme du nanomolaire. Cet effet traduisant le retour des cellules transfectées aux caractéristiques de croissance de la lignée parentale, s'accompagne aussi d'une réversion de la morphologie des transfectants vers le phénotype parental (étalement et perte de réfringence). Plusieurs unités logarithmiques séparent cet effet spécifique de l'effet cytotoxique observé sur les cellules RAT2 dans la gamme des micromolaires, le différentiel le plus favorable étant d'au moins quatre unités pour les produits les plus actifs.

20 b) Des tests complémentaires sur des lignées de carcinomes humains issues de biopsies cliniques sont effectués. Les lignées utilisées proviennent toutes de l'ATCC (American Type Culture Collection) et le test est réalisé en plaques 96 puits sur une durée de contact avec le produit correspondant à quatre temps de doublement.

Résultats :

25 Une observation au microscope et un dénombrement indirect par la méthode du MTT ont permis de mettre en évidence une activité anti-proliférative avec des IC50 de l'ordre d'une centaine de nanomolaires pour les composés de l'invention sur la lignée EJ138, un carcinome de vessie exhibant une mutation de la protéine H-Ras.

Cette inhibition s'accompagne d'un effet sur la morphologie des cellules similaire à celui observé sur les transfectants v-H-ras de rat.

EXAMPLE C : Test de prénylation in vitro de la protéine Ras

Les cellules fibroblastiques de rat transfectées par v-H-ras et les cellules de carcinome vésical EJ138 exhibant une mutation H-Ras sont ensemencées à forte densité, puis traitées vingt-quatre heures après et pendant quarante-huit heures avec différentes concentrations de composés à tester. Les lysats cellulaires sont déposés sur un gel pour électrophorèse et les protéines séparées sont transférées pour une exploitation en Western blot avec un anticorps dirigé contre la protéine Ras reconnaissant les formes prénylées ou non.

10 Résultats :

On observe avec les composés de l'invention une modification de la farnésylation de Ras avec un effet moitié de l'ordre de 10 nM, coïncidant avec la puissance sur l'enzyme FTase purifiée.

EXAMPLE D : Test de croissance en agar

Les cellules sont ensemencées en présence de sérum et de diverses concentrations de composés à tester dans de l'agar pour évaluer leur croissance indépendamment du substrat. Dans ces conditions de croissance dite clonogénique, les cellules RAT2 restent à l'état de cellules isolées et viables pendant la durée de l'expérience (deux semaines). Par contre, les cellules transfectées par v-H-ras forment des colonies multicellulaires que l'on peut dénombrer et dont on peut mesurer la taille par analyse d'images.

Résultats :

Les composés de l'invention inhibent la formation d'agrégats avec une IC50 de l'ordre de 10 nM, sans exercer un effet cytotoxique puisque la majorité des cellules transfectées traitées par des concentrations supérieures à l'IC50 restent sous forme de cellules isolées et viables comme les cellules RAT2 parentales non traitées.

EXEMPLE E : Test d'angiogenèse in vitro

Ce test consiste à cultiver dans un milieu parfaitement défini et sans sérum des fragments d'aorte de rat dans un gel tridimensionnel de collagène selon une méthode décrite dans Lab Invest 1990, 63, 115-122. Une arborisation vasculaire se met en place dès le troisième 5 jour de culture, précédée par une émigration importante de fibroblastes individualisés.

Résultats :

Dans ces conditions de culture et après cinq jours de contact avec les composés de l'invention, un effet sélectif sur l'inhibition de l'excroissance cellulaire est observé : seules les cellules endothéliales sont affectées avec une IC50 de l'ordre d'une centaine 10 de nanomolaires.

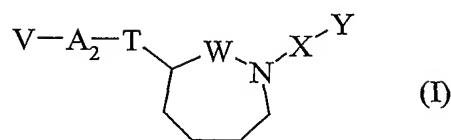
EXEMPLE F : Composition Pharamceutique

Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 10 mg

| | |
|------------------------------|-------|
| Composé de l'exemple 3 | 10 g |
| Hydroxypropylcellulose | 2 g |
| 15 Amidon de blé | 10 g |
| Lactose..... | 100 g |
| Stéarate de magnésium | 3 g |
| Talc | 3 g |

REVENDICATIONS

1. Composés de formule (I) :



dans laquelle :

5 ✓ W représente un groupement CO ou CH₂

✓ X représente un groupement choisi parmi alkylène, CO, S(O)_n, *-S(O)_n-A₁-, *-CO-A₁-, -A₁-S(O)_n-A'₁-, et -A₁-CO-A'₁- (dans lesquels A₁ et A'₁, identiques ou différents, représentent un groupement alkylène et n vaut 0, 1 ou 2), le symbole "*" représentant le point de rattachement de ces groupements au cycle à 7 chaînons, et dans ce cas W 10 représente un groupement CO,

ou X représente une liaison ou un groupement choisi parmi alkylène, CO, S(O)_n, *-S(O)_n-A₁-, *-CO-A₁, -A₁-S(O)_n-A'₁-, et -A₁-CO-A'₁ (dans lesquels A₁, A'₁, et "*" sont définis comme précédemment), et dans ce cas W représente un groupement CH₂,

15 ✓ Y représente un groupement aryle, hétéroaryle, cycloalkyle ou hétérocycloalkyle, chacun de ces groupements étant non substitué ou substitué par un ou plusieurs, identiques ou différents, groupements R₄,

✓ T représente un groupement -N(R₁)- ou *-N(R₁)CO- (où R₁ représente un atome 20 d'hydrogène ou un groupement alkyle, aryle, hétéroaryle, arylalkyle ou hétéroarylalkyle, chacun de ces groupements étant non substitué ou substitué par un ou plusieurs, identiques ou différents, groupements R₃), le symbole "*" représentant le point de rattachement de ce groupement au cycle à 7 chaînons,

✓ V représente un atome d'hydrogène ou un groupement aryle ou hétéroaryle, chacun de ces groupements étant non substitué ou substitué par un ou plusieurs, identiques ou différents, groupements R₃,

✓ A₂ représente un groupement [C(R₂)(R'₂)]_p où p vaut 0, 1, 2, 3 ou 4 lorsque T représente un groupement $\text{--N}(\text{R}_1)\text{CO--}$ ou p vaut 1, 2, 3 ou 4 lorsque T représente un groupement $\text{--N}(\text{R}_1)\text{--}$, et R₂ et R'₂, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle, alkényle, alkynyle, aryle éventuellement substitué, hétéroaryle éventuellement substitué, hétérocycloalkyle éventuellement substitué, arylalkyle éventuellement substitué, hétéroarylalkyle éventuellement substitué, hétérocycloalkylalkyle éventuellement substitué, R₅ ou alkyle substitué par un groupement R₅ (où R₅ représente un groupement --OR_1 , $\text{--N}(\text{R}_1)(\text{R}'_1)$, $\text{--S(O)}_m\text{R}_1$, $\text{--CON}(\text{R}_1)(\text{R}'_1)$, $\text{--N}(\text{R}_1)\text{COR}'_1$, $\text{--N}(\text{R}_1)\text{SO}_2\text{R}'_1$, $\text{--SO}_2\text{N}(\text{R}_1)(\text{R}'_1)$, $\text{--N}(\text{R}_1)\text{COO}(\text{R}'_1)$, m étant égal à 0, 1, ou 2, et R'₁ peut prendre toutes les valeurs de R₁),

✓ R₃ représente un atome d'halogène ou un groupement alkyle, alkoxy, hydroxy, mercapto, alkylthio, cyano, amino (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle), nitro, carboxy, alkoxy carbonyle, aminocarbonyle (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle), carbamoyle, aryle éventuellement substitué, arylalkyle éventuellement substitué, hétéroaryle éventuellement substitué ou hétéroarylalkyle éventuellement substitué, cycloalkyle éventuellement substitué, cycloalkylalkyle éventuellement substitué, hétérocycloalkyle éventuellement substitué, hétérocycloalkylalkyle éventuellement substitué,

✓ R₄ représente un atome d'halogène, ou un groupement oxo, hydroxy, cyano, nitro, carboxy, alkoxy carbonyle, perhalogéno alkyle, ou un groupement U-R₄₀, ou A₄₀-U-R₄₀ (dans lesquels A₄₀ représente un groupement alkylène ; U représente une liaison, un atome d'oxygène, ou un groupement --NH-- , $\text{--S(O)}_m\text{--}$, --NHCO-- , --CONH-- , $\text{--SO}_2\text{NH--}$ ou $\text{--NHSO}_2\text{--}$, m étant égal à 0, 1, ou 2 ; et R₄₀ représente un groupement alkyle, aryle, arylalkyle, hétéroaryle ou hétéroarylalkyle),

à la condition que :

- 70 -

- lorsque W représente un groupement CH_2 et simultanément -X-Y représente un groupement arylalkyle alors V-A₂-T ne peut pas représenter un groupement phénylcarbonylamino éventuellement substitué,
- lorsque W représente un groupement CO et simultanément -X-Y représente un groupement arylalkyle alors V-A₂-T ne peut pas représenter un groupement arylcarbonylamino, hétérocyclocarbonylamino, arylalkylamino ou arylalkylcarbonylamino,
- les composés de formule (I) ne peuvent pas représenter la *N*-(1-benzyl-3-azépanyl)acétamide,

10 étant entendu que :

- le terme alkyle désigne un groupement linéaire ou ramifié, contenant de 1 à 6 atomes de carbone,
- le terme alkylène désigne un groupement bivalent linéaire ou ramifié contenant de 1 à 6 atomes de carbone,
- le terme cycloalkyle désigne un groupement cyclique saturé contenant de 3 à 8 atomes de carbone,
- le terme hétérocycloalkyle désigne un groupement cyclique saturé ou partiellement insaturé de 5 à 7 chaînons contenant de 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi azote, oxygène et soufre,
- le terme aryle désigne un groupement phényle ou naphtyle,
- le terme hétéroaryle désigne un groupement mono ou bicyclique, aromatique ou contenant au moins un cycle aromatique, de 5 à 11 chaînons, contenant de 1 à 5 hétéroatomes choisis parmi azote, oxygène et soufre,
- le terme substitué affecté aux expressions aryle, hétéroaryle, arylalkyle, et hétéroarylalkyle, signifie que la partie cyclique de ces groupements peut être substituée par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi cyano, alkylcarbonyle, aminocarbonyle (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle), ou atomes d'halogène,
- le terme substitué affecté aux expressions, cycloalkyle, hétérocycloalkyle cycloalkylalkyle, et hétérocycloalkylalkyle signifie que la partie cyclique de ces groupements peut être substituée par un ou plusieurs groupements, identiques ou

différents, choisis parmi oxo, cyano, alkylcarbonyle, aminocarbonyle (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle), ou atomes d'halogène,

leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

- 5 2. Composés de formule (I), selon la revendication 1 pour lesquels T représente un groupement -NH-, leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
- 10 3. Composés de formule (I), selon la revendication 1 pour lesquels A₂ représente un groupement -CH₂- ou -CH₂-CH₂-, leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
- 15 4. Composés de formule (I), selon la revendication 1 pour lesquels A₂ représente un groupement (4-cyanophényl)méthylène, (4-chlorophényl)méthylène, (4-cyanobenzyl) méthylène ou (4-chlorobenzyl)méthylène.
- 20 5. Composés de formule (I), selon la revendication 1 pour lesquels V représente un groupement hétéroaryle, éventuellement substitué par R₃, leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
- 25 6. Composés de formule (I), selon la revendication 1 pour lesquels V représente un groupement imidazolyle, éventuellement substitué par R₃, leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
7. Composés de formule (I), selon l'une quelconque des revendications 2, 3, 5 et 6 pour lesquels V-A₂-T représente un groupement [(4-cyanobenzyl)-1*H*-imidazol-5-yl]méthylamino, leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
8. Composés de formule (I), selon la revendication 1 pour lesquels W représente un

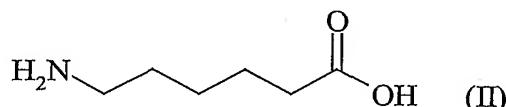
groupement CO et X-Y représente un groupement benzylique non substitué ou substitué par R₄, leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

9. Composés de formule (I), selon la revendication 1 pour lesquels W représente un groupement CH₂ et X-Y représente un groupement benzylique ou benzénique non substitués ou substitués par R₄, leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

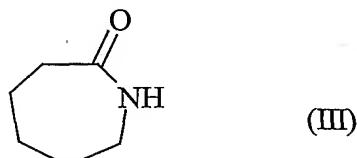
10. Composés de formule (I), selon la revendication 1 qui sont le (S)-4-[(5-{{[(1-benzyl-2-oxo-3-azépanyl)amino]méthyl}-1H-imidazol-1-yl)méthyl]benzonitrile, le (S)-4-{{[5-{{[1-(2-méthylbenzyl)-2-oxo-3-azépanyl]amino}méthyl}-1H-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile, le (S)-4-{{[5-{{[1-(3-chlorobenzyl)-2-oxo-3-azépanyl]amino}méthyl}-1H-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile, le (S)-4-{{[5-{{[1-(2-chlorobenzyl)-2-oxo-3-azépanyl]amino}méthyl}-1H-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile, le (S)-4-{{[5-{{[1-(2-chlorobenzyl)-3-azépanyl]amino}méthyl}-1H-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile, le (S)-4-[(5-{{[(1-phényl-3-azépanyl)amino]méthyl}-1H-imidazol-1-yl]méthyl}benzonitrile.

15

11. Procédé de préparation des composés de formule (I), selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ un composé de formule (II) :

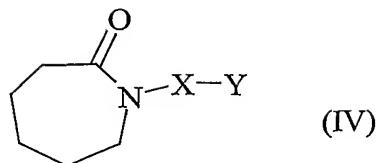


20 qui est cyclisé en présence d'hexaméthyldisilazane et de chlorure de triméthylsilane pour conduire au composé de formule (III) :



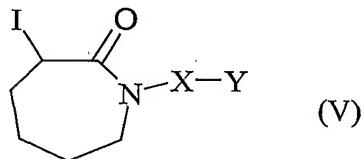
25 qui est soumis, en milieu basique, à l'action d'un composé de formule Hal-X-Y dans laquelle X et Y sont tels que définis dans la formule (I) et Hal représente un atome d'halogène, pour conduire au composé de formule (IV) :

- 73 -



dans laquelle X et Y sont tels que définis précédemment,

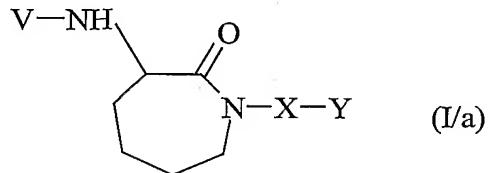
- ♦ ou qui est soumis à un traitement par l'iode pour conduire au composé de formule (V) :



5

dans laquelle X et Y sont tels que définis précédemment,

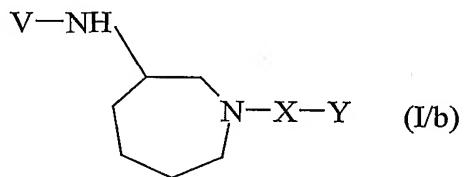
- que l'on soumet à l'action d'une amine aromatique pour conduire au composé de formule (I/a), cas particulier des composés de formule (I) :



10

dans laquelle X, Y et V sont tels que définis précédemment,

qui peut être soumis successivement à l'action d'un agent de thionation comme le réactif de Lawesson, au réactif de Meerwein puis à un agent réducteur comme NaBH₄ pour obtenir le composé de formule (I/b), cas particulier des composés de formule (I) :

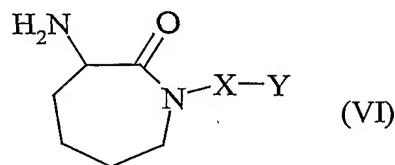


15

dans laquelle X, Y et V sont tels que définis précédemment,

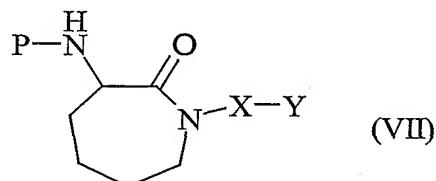
- ou que l'on soumet à l'action de l'azidure de sodium, suivi d'une réduction en présence de triphénylphosphine pour conduire à l'amine de formule (VI) :

- 74 -



dans laquelle X et Y sont tels que définis précédemment,

dont la fonction amine est protégée par un groupement protecteur comme le *tert*butoxycarbonyle pour conduire au composé de formule (VII) :

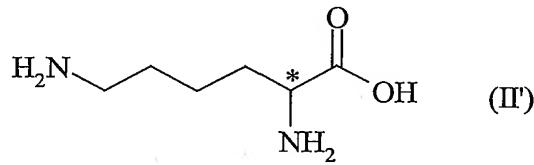


5

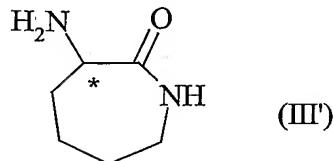
dans laquelle X et Y sont définis comme précédemment et P représente un groupement protecteur,

[composé de formule (VII) qui peut être avantageusement obtenu, en particulier dans le but d'obtenir des composés énantiomériquement purs, à partir du composé de

10 formule (II') :

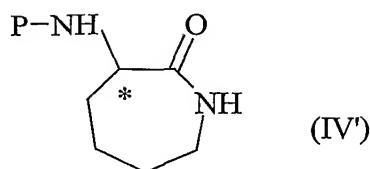


qui est cyclisé en présence d'hexaméthyldisilazane et de chlorure de triméthylsilane pour conduire au composé de formule (III') :



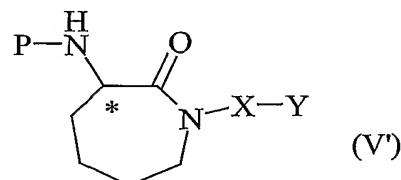
15 que l'on protège par un groupement protecteur comme le *tert*butoxycarbonyle pour conduire au composé de formule (IV') :

- 75 -



dans laquelle P représente un groupement protecteur,

sur lequel on condense un composé de formule Hal-X-Y tel que défini précédemment pour obtenir le composé de formule (V') :



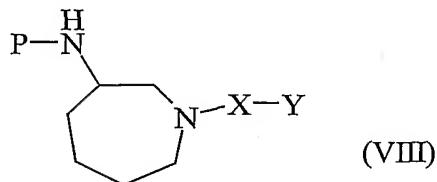
5

dans laquelle P représente un groupement protecteur et X et Y sont tels que définis précédemment],

composé de formule (VII) qui peut être soumis successivement à l'action d'un agent de

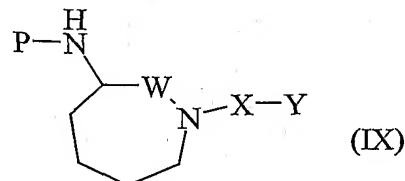
10 thionation comme le réactif de Lawesson, au réactif de Meerwein puis à un agent

réducteur comme NaBH₄ pour obtenir le composé de formule (VIII) :



dans laquelle P représente un groupement protecteur et X et Y sont tels que définis précédemment

les composés de formules (VII) et (VIII) formant le composé de formule (IX) :

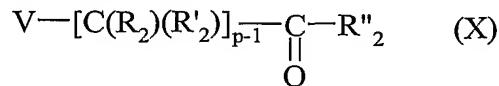


15

dans laquelle P représente un groupement protecteur, W est tel que défini dans la formule (I), et X et Y sont tels que définis précédemment,

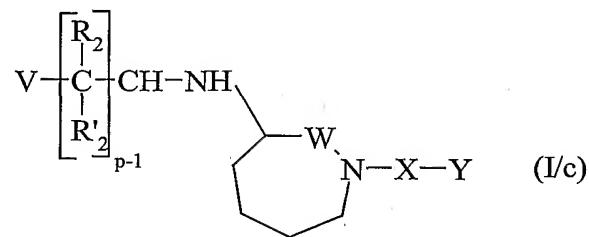
dont on déprotège la fonction amine sur laquelle on condense ensuite :

↳ un composé de formule (X) :



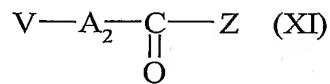
5 dans laquelle V est tel que défini précédemment, R_2 et R'_2 sont tels que définis dans la formule (I), R''_2 représente les mêmes groupements ou atomes que ceux définis par R_2 ou R'_2 , et p est égal à 1, 2, 3 ou 4,

pour conduire, après réduction, au composé de formule (I/c), cas particulier des composés de formule (I) :



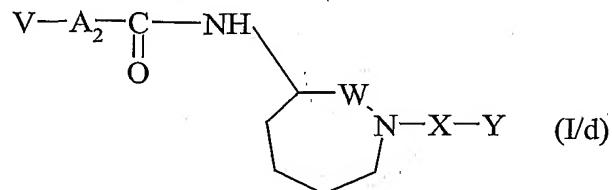
10 dans laquelle R_2 , R'_2 , R''_2 , X , Y , V , W et p sont définis comme précédemment,

↳ ou un composé de formule (XI) :



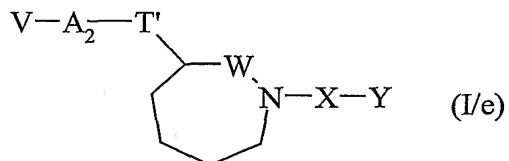
dans laquelle V et A_2 sont tels que définis précédemment, et Z représente un atome d'halogène ou un groupement hydroxy,

15 pour obtenir le composé de formule (I/d), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle X , Y , V , W et A_2 sont définis comme précédemment,

les composés de formule (I/a), (I/b), (I/c) et (I/d) pouvant être soumis à un agent alkylant Hal-R₁ dans lequel Hal représente un atome d'halogène et R₁ peut prendre toutes les valeurs de R₁ à l'exception de l'atome d'hydrogène pour conduire au composé de formule (I/e), cas particulier des composés de formule (I):



5 dans laquelle X, Y, V, W et A₂ sont tels que définis précédemment, et T' représente un groupement $-\overset{\text{R''}_1}{\underset{\text{R''}_1}{\text{N}}}-$ ou $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{R''}_1}{\text{C}}}-\overset{\text{R''}_1}{\underset{\text{R''}_1}{\text{N}}}-$ où R''₁ est tel que défini précédemment,



l'ensemble des composés de formule (I/a) à (I/e) formant l'ensemble des composés de formule (I),

- 10 – qui peuvent être, le cas échéant, purifiés selon une technique classique de purification,
- dont on sépare, le cas échéant, les isomères selon une technique classique de séparation,
- que l'on transforme, si on le souhaite, en ses leurs d'addition à un acide ou à une
- 15 base pharmaceutiquement acceptable.

12. Compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif au moins un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

20 13. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 12 contenant au moins un principe actif selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 utiles pour la fabrication de médicaments utiles dans le traitement des maladies cancéreuses.

25 14. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 12 contenant au moins un principe actif selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 utiles pour la fabrication de médicaments utiles dans le traitement de la resténose après angioplastie ou chirurgie vasculaire, et de la neurofibromatose de type I.

**(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)**

**(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle**
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
25 juillet 2002 (25.07.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 02/057223 A3

(51) Classification internationale des brevets⁷ :

C07D 403/12, 401/14, 401/12, A61K 31/415, C07D 413/12 // (C07D 403/12, 233:00, 223:00) (C07D 401/14, 233:00, 223:00, 211:00) (C07D 413/12, 261:00, 223:00)

(FR). **GUILBAUD, Nicolas** [FR/FR]; 21, route des Puits, F-78170 La Celle Saint Cloud (FR). **ORTUNO, Jean-Claude** [FR/FR]; 5, avenue Marcel Hirbec, F-78380 Bois D'Arcy (FR). **FAUCHERE, Jean-Luc** [CH/FR]; 13, rue d'Orléans, F-92210 Saint-Cloud (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR02/00147

(74) Représentant commun : **LES LABORATOIRES SERVIER**; Direction Brevets, 1, rue Carle Hébert, F-92415 Courbevoie Cedex (FR).

(22) Date de dépôt international :

16 janvier 2002 (16.01.2002)

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

01/00638 18 janvier 2001 (18.01.2001) FR

(84) États désignés (régional) : brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **CASARA, Patrick** [FR/FR]; 740, chemin Pré Seigneur, F-78670 Villennes sur Seine (FR). **LE DIGUARHER, Thierry** [FR/FR]; 2, rue Jean de la Fontaine, F-92500 Rueil Malmaison (FR). **DOREY, Gilbert** [FR/FR]; 21, avenue du Maréchal Douglas Haig, F-78000 Versailles (FR). **HICKMAN, John** [GB/FR]; 136, rue de Tocqueville, F-75017 Paris (FR). **PIERRE, Alain** [FR/FR]; 9, chemin des Bois Janeaudes, F-78580 Les Alluets le Roi (FR). **TUCKER, Gordon** [FR/FR]; 112 bis, rue Cardinet, F-75017 Paris

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

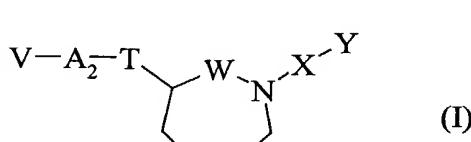
(88) Date de publication du rapport de recherche internationale:

28 novembre 2002

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: COMPOUNDS AZEPANE, PREPARATION METHOD THEREFOR AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAID COMPOUNDS

(54) Titre : COMPOSÉS AZEPANE, LEUR PROCEDE DE PRÉPARATIONS ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT



(57) Abstract: A compound having formula (I), wherein X denotes an alkylenes group or chain, CO, S(O)_n, -S(O)_n-A₁-, -CO-A₁-, -A₁-S(O)_n-A'₁, or A₁-CO-A'₁-, Y denotes a substituted or non-substituted aryl, heteroaryl, cycloalkyl or heterocyclalkyl group; W denotes a CO or CH₂ group; T denotes a N(R₁)- or N(R₁)CO- group; V denotes a hydrogen atom or a substituted or non-substituted aryl or heteroaryl group; A₂ denotes a [C(R₂)(R'₂)]_p group; R₁ and R₂ are as defined in the description. Medicaments.

(57) Abrégé : Composé de formule (I): dans laquelle: - X représente une liaison ou un groupement alkylène, CO, S(O)_n, -S(O)_n-A₁-, -CO-A₁-, -A₁-S(O)_n-A'₁-, ou -A₁-CO-A'₁-, - Y représente un groupement aryle, hétéroaryle, cycloalkyle ou hétérocyclalkyle, non substitués ou substitués, - W représente un groupement CO ou CH₂, - T représente un groupement -N(R₁)- ou -N(R₁)CO-, - V représente un atome d'hydrogène ou un groupement aryle ou hétéroaryle non substitués ou substitués, - A₂ représente un groupement [C(R₂)(R'₂)]_p, - R₁ et R₂ sont tels que définis dans la description.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

| | |
|-----------------|----------------|
| Internal | Application No |
| PCT/EP 02/00147 | |

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 C07D403/12 C07D401/14 C07D401/12 A61K31/415 C07D413/12
 //((C07D403/12,233:00,223:00),(C07D401/14,233:00,223:00,211:00),
 (C07D413/12,261:00,223:00))

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A | WO 97 38665 A (ANTHONY NEVILLE J ;FISHER THORSTEN E (US); HUTCHINSON JOHN H (US);) 23 October 1997 (1997-10-23) abstract; claims 2,8,17 --- | 1-14 |
| A | WO 97 36898 A (ANTHONY NEVILLE J ;MERCK & CO INC (US)) 9 October 1997 (1997-10-09) abstract; claims 1,6,9 --- | 1-14 |
| A | WO 97 36605 A (MERCK & CO INC ;GRAHAM SAMUEL L (US); WILLIAMS THERESA M (US); WAI) 9 October 1997 (1997-10-09) abstract; example 3 --- | 1-14 |
| A | US 5 922 883 A (HUTCHINSON JOHN H) 13 July 1999 (1999-07-13) abstract; examples 2-4 --- | 1-14 -/- |

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 July 2002

Date of mailing of the international search report

01/08/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Frelon, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 02/00147

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A | TOSHIYA MORIE ET AL: "RING EXPANSION OF NITROGEN-CONTAINING CHLOROMETHYLHETEROALICYCLES VIA AZIRIDINIUM INTERMEDIATES" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1, CHEMICAL SOCIETY. LETCHWORTH, GB, 1994, pages 2565-2569, XP002172044 ISSN: 1472-7781 exclusion du composé 13d, page 2565 ---- | 1 |
| A | HARADA H ET AL: "DEVELOPMENT OF POTENT SEROTONIN-3 (5-HT3) RECEPTOR ANTAGONISTS. I. STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIPS OF 2-ALKOXY-4-AMINO-5-CLOROBENZAMIDE DERIVATIVES" CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN. TOKYO, JP, vol. 43, no. 8, 1995, pages 1364-1378, XP002172045 ISSN: 0009-2363 exclusion du composé 93, page 1371 ---- | 1 |
| A | KON TATSUYA ET AL: "PREPARATION OF N-HETEROCYCLYL- OR N-(HETEROCYCLYLALKYL)BENZAMIDES AS AGENTS FOR ENHANCEMENT OF GASTROINTESTINAL MOTILITY" CHEMICAL ABSTRACTS + INDEXES, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. COLUMBUS, US, vol. 113, no. 15, 8 October 1990 (1990-10-08), XP002172047 ISSN: 0009-2258 exclusion des RNs 129437-85-0, 129437-86-1 ---- | 1 |
| A | "PREPARATION OF HEXAHYDROAZEPINE DERIVATIVES AS CHOLECYSTOKININ (CCK) ANTAGONISTS" CHEMICAL ABSTRACTS + INDEXES, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. COLUMBUS, US, vol. 119, no. 5, 2 August 1993 (1993-08-02), XP002172048 ISSN: 0009-2258 exclusion des RNs 148545-59-9, 148545-62-4, 148545-69-1 ----- | 1 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT FR 02/00147

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

FURTHER INFORMATION PCT/ISA/210

3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of box I.2

-a- First, the search revealed such a large number of compounds in general formula (I) that they cannot all be listed. Following the INPI search report, disclaimers were reported to restore the novelty. In order to restore said novelty completely, in particular in relation to JP4297459, it must be specified that «when W denotes a CO group and simultaneously –X–Y denotes an arylalkyl group, then...etc.», the arylalkyl group is optionally substituted.

-b- Moreover, it is not scientifically reasonable to believe that all the compounds claimed have the desired activity, given both the specificity of the receiver involved and the wide variability of combinations claimed: in this respect, it can be noted that formula (I) essentially comprises variables with the exception of the hexahydroazepane cycle which can only form one sufficient structural characteristic (problem of unity in respect of the request to be considered at examination level).

-c- It can also be seen that the illustrations only cover a very limited part of the claimed domain, i.e. the real domain of the invention is clearly more specific.

-d- Therefore, the search is restricted to that which appears to represent the actual invention such as it is illustrated by the examples, namely when:

- T is attached to the heptagonal cycle by an azote,
- end group Y always represents a phenyl group,
- X is CH₂ when W represents CO, and
- X is a link or CH₂ when W represents CH₂.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). EPO policy, when acting as an International Preliminary Examining Authority, is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT FR 02/00147

searched. This is the case, irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Influence on patent family members

Internat application No
PCT/FR 02/00147

| Patent document cited in search report | | Publication date | | Patent family member(s) | | Publication date |
|----------------------------------------|---|------------------|----|-------------------------|--|------------------|
| WO 9738665 | A | 23-10-1997 | AU | 715202 B2 | | 20-01-2000 |
| | | | AU | 2734797 A | | 07-11-1997 |
| | | | CA | 2249601 A1 | | 23-10-1997 |
| | | | EP | 0944388 A2 | | 29-09-1999 |
| | | | JP | 2001519766 T | | 23-10-2001 |
| | | | WO | 9738665 A2 | | 23-10-1997 |
| | | | US | 6248756 B1 | | 19-06-2001 |
| | | | US | 5891889 A | | 06-04-1999 |
| WO 9736898 | A | 09-10-1997 | AU | 706150 B2 | | 10-06-1999 |
| | | | AU | 2430197 A | | 22-10-1997 |
| | | | AU | 704792 B2 | | 06-05-1999 |
| | | | AU | 2430397 A | | 22-10-1997 |
| | | | AU | 716123 B2 | | 17-02-2000 |
| | | | AU | 2432597 A | | 22-10-1997 |
| | | | AU | 721952 B2 | | 20-07-2000 |
| | | | AU | 2432697 A | | 22-10-1997 |
| | | | AU | 706314 B2 | | 17-06-1999 |
| | | | AU | 2602097 A | | 22-10-1997 |
| | | | AU | 714851 B2 | | 13-01-2000 |
| | | | AU | 2602197 A | | 22-10-1997 |
| | | | AU | 715606 B2 | | 03-02-2000 |
| | | | AU | 2605797 A | | 22-10-1997 |
| | | | AU | 716381 B2 | | 24-02-2000 |
| | | | AU | 2605897 A | | 22-10-1997 |
| | | | AU | 715658 B2 | | 10-02-2000 |
| | | | AU | 2670297 A | | 22-10-1997 |
| | | | AU | 706497 B2 | | 17-06-1999 |
| | | | AU | 2730797 A | | 22-10-1997 |
| | | | CA | 2249605 A1 | | 09-10-1997 |
| | | | CA | 2249607 A1 | | 09-10-1997 |
| | | | CA | 2249615 A1 | | 09-10-1997 |
| | | | CA | 2249639 A1 | | 09-10-1997 |
| | | | CA | 2249645 A1 | | 09-10-1997 |
| | | | CA | 2249650 A1 | | 09-10-1997 |
| | | | CA | 2249665 A1 | | 09-10-1997 |
| | | | CA | 2250204 A1 | | 09-10-1997 |
| | | | CA | 2250231 A1 | | 09-10-1997 |
| | | | CA | 2250936 A1 | | 09-10-1997 |
| | | | EP | 0891355 A1 | | 20-01-1999 |
| | | | EP | 0891356 A1 | | 20-01-1999 |
| | | | EP | 0891357 A1 | | 20-01-1999 |
| | | | EP | 0891339 A1 | | 20-01-1999 |
| | | | EP | 0891334 A1 | | 20-01-1999 |
| | | | EP | 0891361 A1 | | 20-01-1999 |
| | | | EP | 0891351 A1 | | 20-01-1999 |
| | | | EP | 0891333 A1 | | 20-01-1999 |
| | | | EP | 0891343 A1 | | 20-01-1999 |
| | | | EP | 0904076 A1 | | 31-03-1999 |
| | | | JP | 2000507590 T | | 20-06-2000 |
| | | | JP | 2000507591 T | | 20-06-2000 |
| | | | JP | 2001509131 T | | 10-07-2001 |
| | | | JP | 2000507592 T | | 20-06-2000 |
| | | | JP | 2000504024 T | | 04-04-2000 |
| | | | JP | 2000507593 T | | 20-06-2000 |
| | | | JP | 2000507595 T | | 20-06-2000 |
| | | | JP | 2000509371 T | | 25-07-2000 |
| | | | JP | 2000507955 T | | 27-06-2000 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Ir _____ on on patent family members

International application No

PCT/FR 02/00147

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | | Publication date |
|----------------------------------------|------------------|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| WO 9736898 | A | JP | 2000507956 T | 27-06-2000 |
| WO 9736605 | A | 09-10-1997 | AU 717190 B2 AU 2542597 A CA 2249641 A1 EP 0897303 A1 JP 2000508631 T WO 9736605 A1 US 5965578 A | 23-03-2000 22-10-1997 09-10-1997 24-02-1999 11-07-2000 09-10-1997 12-10-1999 |
| US 5922883 | A | 13-07-1999 | AU 706629 B2 AU 2555797 A CA 2250937 A1 EP 0935464 A1 JP 2000507586 T WO 9736584 A1 | 17-06-1999 22-10-1997 09-10-1997 18-08-1999 20-06-2000 09-10-1997 |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 02/00147

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07D403/12 C07D401/14 C07D401/12 A61K31/415 C07D413/12
 // (C07D403/12, 233:00, 223:00), (C07D401/14, 233:00, 223:00, 211:00),
 (C07D413/12, 261:00, 223:00)

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| A | WO 97 38665 A (ANTHONY NEVILLE J ;FISHER THORSTEN E (US); HUTCHINSON JOHN H (US);) 23 octobre 1997 (1997-10-23) abrégé; revendications 2,8,17 --- | 1-14 |
| A | WO 97 36898 A (ANTHONY NEVILLE J ;MERCK & CO INC (US)) 9 octobre 1997 (1997-10-09) abrégé; revendications 1,6,9 --- | 1-14 |
| A | WO 97 36605 A (MERCK & CO INC ;GRAHAM SAMUEL L (US); WILLIAMS THERESA M (US); WAI) 9 octobre 1997 (1997-10-09) abrégé; exemple 3 --- | 1-14 |
| A | US 5 922 883 A (HUTCHINSON JOHN H) 13 juillet 1999 (1999-07-13) abrégé; exemples 2-4 --- | 1-14 -/- |

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *&* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

25 juillet 2002

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

01/08/2002

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl
 Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Freelon, D

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande nationale No
PCT/FR 02/00147

| C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS | | |
|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| Catégorie | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
| A | <p>TOSHIYA MORIE ET AL: "RING EXPANSION OF NITROGEN-CONTAINING CHLOROMETHYLHETEROALICYCLES VIA AZIRIDINIUM INTERMEDIATES" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1, CHEMICAL SOCIETY. LETCWORTH, GB, 1994, pages 2565-2569, XP002172044 ISSN: 1472-7781 exclusion du composé 13d, page 2565</p> <p>---</p> | 1 |
| A | <p>HARADA H ET AL: "DEVELOPMENT OF POTENT SEROTONIN-3 (5-HT3) RECEPTOR ANTAGONISTS. I. STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIPS OF 2-ALKOXY-4-AMINO-5-CLOROBENZAMIDE DERIVATIVES" CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN. TOKYO, JP, vol. 43, no. 8, 1995, pages 1364-1378, XP002172045 ISSN: 0009-2363 exclusion du composé 93, page 1371</p> <p>---</p> | 1 |
| A | <p>KON TSUYA ET AL: "PREPARATION OF N-HETEROCYCLYL- OR N-(HETEROCYCLYLALKYL)BENZAMIDES AS AGENTS FOR ENHANCEMENT OF GASTROINTESTINAL MOTILITY" CHEMICAL ABSTRACTS + INDEXES, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. COLUMBUS, US, vol. 113, no. 15, 8 octobre 1990 (1990-10-08), XP002172047 ISSN: 0009-2258 exclusion des RNs 129437-85-0, 129437-86-1</p> <p>---</p> | 1 |
| A | <p>"PREPARATION OF HEXAHYDROAZEPINE DERIVATIVES AS CHOLECYSTOKININ (CCK) ANTAGONISTS" CHEMICAL ABSTRACTS + INDEXES, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. COLUMBUS, US, vol. 119, no. 5, 2 août 1993 (1993-08-02), XP002172048 ISSN: 0009-2258 exclusion des RNs 148545-59-9, 148545-62-4, 148545-69-1</p> <p>-----</p> | 1 |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De internationale n°
PCT/FR 02/00147

Cadre I Observations – lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. Les revendications n°s _____ se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:
2. Les revendications n°s _____ se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:
voir feuille supplémentaire SUITE DES RENSEIGNEMENTS PCT/ISA/210
3. Les revendications n°s _____ sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre II Observations – lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
3. Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n°s _____
4. Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n°s _____

Remarque quant à la réserve

Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.
 Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR PCT/SA/ 210

Suite du cadre I.2

-a- Dans une première étape, la recherche a révélé un si grand nombre de composés qui entrent dans la formule générale (I) qu'il n'est pas possible de les recenser tous. A la suite du rapport de recherche de l'INPI, des disclaimers ont été rapports pour restaurer la nouveauté. On note que, afin de rétablir tout à fait cette nouveauté, en particulier vis-à-vis de JP4297459, il doit être précisé que "lorsque W représente un groupement CO et simultanément -X-Y représente un groupement arylalkyle, alors... etc", le groupement arylalkyle est éventuellement substitué.

-b- Par ailleurs, il n'est pas scientifiquement raisonnable de penser que tous les composés revendiqués aient tous l'activité désirée, étant données à la fois la spécificité du récepteur impliqué et la grande variabilité des combinaisons revendiquées: On note à ce propos que la formule (I) est essentiellement constituée de variables à l'exception du cycle hexahydroazépane qui ne peut former à lui seul une caractéristique structurelle suffisante (problème d'unité de la demande à considérer au niveau de l'examen).

-c- On remarque également que les illustrations ne recouvrent qu'une partie très limitée du domaine revendiqué, c'est-à-dire que le domaine réel de l'invention apparaît nettement plus spécifique.

d- En conséquence, la recherche est limitée à ce qui apparaît représenter l'invention proprement dite telle qu'elle est illustrée par les exemples, soit lorsque:

- l'attachement de T avec le cycle heptagonal se fait par un azote
- le groupe terminal Y représente toujours un reste phenyl
- X est CH₂ quand W représente CO et
- X est une liaison ou CH₂ quand W représente CH₂.

L'attention du déposant est attirée sur le fait que les revendications, ou des parties de revendications, ayant trait aux inventions pour lesquelles aucun rapport de recherche n'a été établi ne peuvent faire obligatoirement l'objet d'un rapport préliminaire d'examen (Règle 66.1(e) PCT). Le déposant est averti que la ligne de conduite adoptée par l'OEB agissant en qualité d'administration chargée de l'examen préliminaire international est, normalement, de ne pas procéder à un examen préliminaire sur un sujet n'ayant pas fait l'objet d'une recherche. Cette attitude restera inchangée, indépendamment du fait que les revendications aient ou n'aient pas été modifiées, soit après la réception du rapport de recherche, soit pendant une quelconque procédure sous le Chapitre II.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs au

des familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 02/00147

| Document brevet cité au rapport de recherche | Date de publication | Membre(s) de la famille de brevet(s) | Date de publication |
|----------------------------------------------|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| WO 9738665 | A 23-10-1997 | AU 715202 B2 AU 2734797 A CA 2249601 A1 EP 0944388 A2 JP 2001519766 T WO 9738665 A2 US 6248756 B1 US 5891889 A | 20-01-2000 07-11-1997 23-10-1997 29-09-1999 23-10-2001 23-10-1997 19-06-2001 06-04-1999 |
| WO 9736898 | A 09-10-1997 | AU 706150 B2 AU 2430197 A AU 704792 B2 AU 2430397 A AU 716123 B2 AU 2432597 A AU 721952 B2 AU 2432697 A AU 706314 B2 AU 2602097 A AU 714851 B2 AU 2602197 A AU 715606 B2 AU 2605797 A AU 716381 B2 AU 2605897 A AU 715658 B2 AU 2670297 A AU 706497 B2 AU 2730797 A CA 2249605 A1 CA 2249607 A1 CA 2249615 A1 CA 2249639 A1 CA 2249645 A1 CA 2249650 A1 CA 2249665 A1 CA 2250204 A1 CA 2250231 A1 CA 2250936 A1 EP 0891355 A1 EP 0891356 A1 EP 0891357 A1 EP 0891339 A1 EP 0891334 A1 EP 0891361 A1 EP 0891351 A1 EP 0891333 A1 EP 0891343 A1 EP 0904076 A1 JP 2000507590 T JP 2000507591 T JP 2001509131 T JP 2000507592 T JP 2000504024 T JP 2000507593 T JP 2000507595 T JP 2000509371 T JP 2000507955 T | 10-06-1999 22-10-1997 06-05-1999 22-10-1997 17-02-2000 22-10-1997 20-07-2000 22-10-1997 17-06-1999 22-10-1997 13-01-2000 22-10-1997 03-02-2000 22-10-1997 24-02-2000 22-10-1997 10-02-2000 22-10-1997 17-06-1999 22-10-1997 09-10-1997 09-10-1997 09-10-1997 09-10-1997 09-10-1997 09-10-1997 09-10-1997 09-10-1997 20-01-1999 20-01-1999 20-01-1999 20-01-1999 20-01-1999 20-01-1999 20-01-1999 20-01-1999 20-01-1999 20-01-1999 31-03-1999 20-06-2000 20-06-2000 10-07-2001 20-06-2000 04-04-2000 20-06-2000 20-06-2000 25-07-2000 27-06-2000 |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 02/00147

| Document brevet cité au rapport de recherche | Date de publication | Membre(s) de la famille de brevet(s) | | Date de publication |
|-------------------------------------------------|------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| WO 9736898 | A | JP | 2000507956 T | 27-06-2000 |
| WO 9736605 | A 09-10-1997 | AU AU CA EP JP WO US | 717190 B2 2542597 A 2249641 A1 0897303 A1 2000508631 T 9736605 A1 5965578 A | 23-03-2000 22-10-1997 09-10-1997 24-02-1999 11-07-2000 09-10-1997 12-10-1999 |
| US 5922883 | A 13-07-1999 | AU AU CA EP JP WO | 706629 B2 2555797 A 2250937 A1 0935464 A1 2000507586 T 9736584 A1 | 17-06-1999 22-10-1997 09-10-1997 18-08-1999 20-06-2000 09-10-1997 |